

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口FXa阻害剤 処方箋医薬品	
エドキサバントシル酸塩水和物錠 <b>リクシアナ<sup>®</sup>錠 15mg</b> <b>リクシアナ<sup>®</sup>錠 30mg</b> <b>リクシアナ<sup>®</sup>錠 60mg</b> LIXIANA <sup>®</sup> TABLETS	エドキサバントシル酸塩水和物口腔内崩壊錠 <b>リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 15mg</b> <b>リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 30mg</b> <b>リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 60mg</b> LIXIANA <sup>®</sup> OD TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠、素錠（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	リクシアナ錠 15mg・OD錠 15mg：1錠中に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）を含有 リクシアナ錠 30mg・OD錠 30mg：1錠中に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）を含有 リクシアナ錠 60mg・OD錠 60mg：1錠中に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）を含有			
一般名	和名：エドキサバントシル酸塩水和物（JAN） 洋名：Edoxaban Tosilate Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	リクシアナ錠 15mg	2011年4月22日	2011年7月19日	2011年7月19日
	リクシアナ錠 30mg	2011年4月22日	2011年7月19日	2011年7月19日
	リクシアナ錠 60mg	2014年9月26日	2014年11月25日	2014年12月8日
	リクシアナOD錠 15mg	2017年8月16日	2017年11月29日	2017年11月29日
	リクシアナOD錠 30mg	2017年8月16日	2017年11月29日	2017年11月29日
	リクシアナOD錠 60mg	2017年8月16日	2017年11月29日	2017年11月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>			

本IFは2021年8月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	15
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	19
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	19
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	24
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	26
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	30
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	85
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	85
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	90
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	90
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	91
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	91
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	92
(6) 分配係数	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	92
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	92
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	92
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	93
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	99
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	100
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	100
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	100
(3) 識別コード	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	100
(4) 製剤の物性	8	(3) 中毒域	104
(5) その他	8	(4) 食事・併用薬の影響	104
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	106
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	106
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	106
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	106
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス .....	107	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	138
(5) 分布容積 .....	107	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	138
(6) その他 .....	107		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	107	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	139
(1) 解析方法 .....	107	1. 薬理試験 .....	139
(2) パラメータ変動要因 .....	107	(1) 薬効薬理試験 .....	139
4. 吸 収 .....	107	(2) 安全性薬理試験 .....	139
5. 分 布 .....	108	(3) その他の薬理試験 .....	139
(1) 血液－脳関門通過性 .....	108	2. 毒性試験 .....	139
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	108	(1) 単回投与毒性試験 .....	139
(3) 乳汁への移行性 .....	108	(2) 反復投与毒性試験 .....	139
(4) 髄液への移行性 .....	109	(3) 遺伝毒性試験 .....	140
(5) その他の組織への移行性 .....	109	(4) がん原性試験 .....	140
(6) 血漿蛋白結合率 .....	110	(5) 生殖発生毒性試験 .....	140
6. 代 謝 .....	110	(6) 局所刺激性試験 .....	141
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	110	(7) その他の特殊毒性 .....	141
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等） の分子種、寄与率 .....	110	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	142
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	111	1. 規制区分 .....	142
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	111	2. 有効期間 .....	142
7. 排 泄 .....	111	3. 包装状態での貯法 .....	142
8. トランスポーターに関する情報 .....	111	4. 取扱い上の注意 .....	142
9. 透析等による除去率 .....	112	5. 患者向け資材 .....	142
10. 特定の背景を有する患者 .....	112	6. 同一成分・同効薬 .....	142
11. その他 .....	114	7. 国際誕生年月日 .....	142
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	115	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	143
1. 警告内容とその理由 .....	115	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	143
2. 禁忌内容とその理由 .....	116	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	143
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	116	11. 再審査期間 .....	143
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	116	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	144
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	117	13. 各種コード .....	144
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	118	14. 保険給付上の注意 .....	144
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	118	<b>XI. 文 献</b> .....	145
(2) 腎機能障害患者 .....	119	1. 引用文献 .....	145
(3) 肝機能障害患者 .....	119	2. その他の参考文献 .....	145
(4) 生殖能を有する者 .....	120	<b>XII. 参考資料</b> .....	146
(5) 妊婦 .....	120	1. 主な外国での発売状況 .....	146
(6) 授乳婦 .....	120	2. 海外における臨床支援情報 .....	156
(7) 小児等 .....	120	<b>XIII. 備 考</b> .....	160
(8) 高齢者 .....	120	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	160
7. 相互作用 .....	121	(1) 粉砕 .....	160
(1) 併用禁忌とその理由 .....	121	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	160
(2) 併用注意とその理由 .....	121	2. その他の関連資料 .....	160
8. 副作用 .....	124		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	124		
(2) その他の副作用 .....	131		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	137		
10. 過量投与 .....	137		
11. 適用上の注意 .....	138		
12. その他の注意 .....	138		

## 略語表

略号	英語（省略なし）	日本語
AF	atrial fibrillation	心房細動
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$\beta$ -TG	$\beta$ -thromboglobulin	$\beta$ -トロンボグロブリン
BT2	dose required to double bleeding time	出血時間 2 倍延長用量
CHADS <sub>2</sub>	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
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
F <sub>1+2</sub>	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント 1+2
FXa	activated coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
HFS	hip fracture surgery	股関節骨折手術
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITT	intent to treat population	割り付けられたすべての集団
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント (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
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓症
PT-INR	prothrombin time - international normalized ratio	プロトロンビン時間－国際標準比
TAT	thrombin-antithrombin III complex	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体
THA	total hip arthroplasty	人工股関節全置換術
TKA	total knee arthroplasty	人工膝関節全置換術
TT	thrombin time	トロンビン時間
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リクシアナ（一般名：エドキサバン<sup>1</sup>トシル酸塩水和物）は、第一三共株式会社が創製した低分子の経口抗凝固剤である。血液凝固カスケードにおいて、活性化血液凝固第 X 因子（activated coagulation factor X : FXa）はプロトロンビンからトロンビンを生成し、フィブリン形成を促進することにより血栓を形成する。本剤はこの FXa を選択的、可逆的かつ直接的に阻害することにより、血栓形成抑制作用を発現する。

当社は、経口投与可能な FXa 阻害剤の開発を目指して化合物の探索研究を行い、選択的な FXa 阻害剤であるエドキサバンを見いだした。

その後、臨床開発を開始し、良好な忍容性、経口吸収性、及び抗凝固活性を確認した。国内外で実施した臨床試験により、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に対する本剤の有効性及び安全性が検証されたことから製造販売承認申請を行い、2011 年 4 月にリクシアナ錠 15mg 及び同錠 30mg の承認を取得した。

また、国内外で実施した臨床試験成績から、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、並びに静脈血栓塞栓症（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本剤の安全性及び有効性が示された。これら疾患での日本人患者の推奨用法及び用量を裏付ける成績も得られたことから、効能又は効果及び用法及び用量に係る承認事項の一部変更承認申請を行い、2014 年 9 月に承認を取得した。さらに、この効能又は効果及び用法及び用量の追加に伴い、リクシアナ錠 60mg の剤形追加申請を行い、承認を取得した。本剤が適応となる患者集団では脳卒中既往例や高齢者が多くみられ、通常の錠剤が飲みにくいなど、服薬アドヒアランスの低下が懸念される。抗凝固療法における服薬アドヒアランスの低下は、血栓塞栓症の発症につながるため、服薬アドヒアランス向上に有用と考えられる口腔内崩壊錠（OD 錠）が医療現場から要望された。そこで、患者の服薬アドヒアランスと安定した治療効果の発現に有用であると判断し、リクシアナ OD 錠の剤形追加申請を行い、2017 年 8 月に承認を取得した。

高齢の心房細動患者では、経口抗凝固療法での出血リスクが非高齢の心房細動患者よりも高く、高齢の心房細動患者の一部には、脳卒中発症リスクが高いにもかかわらず、出血への懸念から標準治療である抗凝固療法が適切に実施されていない場合が少なからず存在しており、より出血リスクが低減された経口抗凝固療法が医療現場で望まれていた。国内で実施した臨床試験成績から、80 歳以上で出血リスクが高く既存の経口抗凝固薬を承認された用法及び用量で投与することが困難な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、本剤 15mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認されたことから、リクシアナ錠 15mg 及びリクシアナ OD 錠 15mg の用法及び用量に係る承認事項の一部変更承認申請を行い、2021 年 8 月に承認を取得した。

\*：膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は FXa（活性化血液凝固第 X 因子）を選択的、可逆的かつ直接的に阻害する国内初の経口抗凝固剤である（*in vitro*）（「V.治療に関する項目」及び「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 本剤は経口投与後速やかに吸収され（ $T_{max}$  1～3 時間）、半減期は 10～14 時間である。また、用量増加に伴い AUC、 $C_{max}$  の上昇が認められる（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (3) 本剤は 3 つの適応症\*1 を有する唯一の国産経口 FXa 阻害剤である（「V.治療に関する項目」参照）。

\*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

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

下肢整形外科手術（膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術）施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

## I. 概要に関する項目

- (4) 国際共同第Ⅲ相試験 ENGAGE AF-TIMI 48 試験は、日本人を含む心房細動患者を対象として実施され、本剤の1日1回の経口投与で、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果について対照薬に対する非劣性が検証された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 国際共同第Ⅲ相試験 Hokusai-VTE 試験は、日本人を含む静脈血栓塞栓症患者を対象として実施され、本剤の1日1回の経口投与で、静脈血栓塞栓症の再発抑制効果について対照薬に対する非劣性が検証された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 国内第Ⅲ相試験 ELDERCARE-AF 試験は、80歳以上で出血リスクが高く既存の経口抗凝固薬を承認された用法及び用量で投与することが困難な非弁膜症性心房細動患者を対象として実施され、本剤15mgの1日1回の経口投与で、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果についてプラセボに対する優越性が検証された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (7) 重大な副作用としては、出血〔消化管出血、頭蓋内出血、眼内出血、創傷出血、後腹膜出血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。〕、肝機能障害、黄疸、間質性肺疾患が報告されている（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

リクシアナ OD 錠は水なしでも水ありでも服用可能な剤形であり、リクシアナ錠との生物学的同等性が確認されている（「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照）。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料： 「リクシアナの適正使用について（非弁膜症性心房細動患者・静脈血栓塞栓症患者）」 「リクシアナの適正使用について（下肢整形外科手術施行患者）」 ・患者向け資料： 「リクシアナを服用される患者さんへ（非弁膜症性心房細動の患者さん）」 「リクシアナを服用される患者さんへ（静脈血栓塞栓症の患者さん）」 「リクシアナを服用される方へ（下肢整形外科手術後の静脈血栓塞栓症の予防について）」 （「XIII.2.その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
長期使用に関する特定使用成績調査（非弁膜症性心房細動患者）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
長期使用に関する特定使用成績調査（非弁膜症性心房細動患者）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供
患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供
患者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供
患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

リクシアナ<sup>®</sup>錠 15mg

リクシアナ<sup>®</sup>錠 30mg

リクシアナ<sup>®</sup>錠 60mg

リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 15mg

リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 30mg

リクシアナ<sup>®</sup>OD錠 60mg

#### (2)洋 名

LIXIANA<sup>®</sup> TABLETS 15mg

LIXIANA<sup>®</sup> TABLETS 30mg

LIXIANA<sup>®</sup> TABLETS 60mg

LIXIANA<sup>®</sup> OD TABLETS 15mg

LIXIANA<sup>®</sup> OD TABLETS 30mg

LIXIANA<sup>®</sup> OD TABLETS 60mg

#### (3)名称の由来

Reliable（信頼できる）と FXa（作用機序）の語感よりリクシアナ（LIXIANA）と命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和 名（命名法）

エドキサバントシル酸塩水和物（JAN）

#### (2)洋 名（命名法）

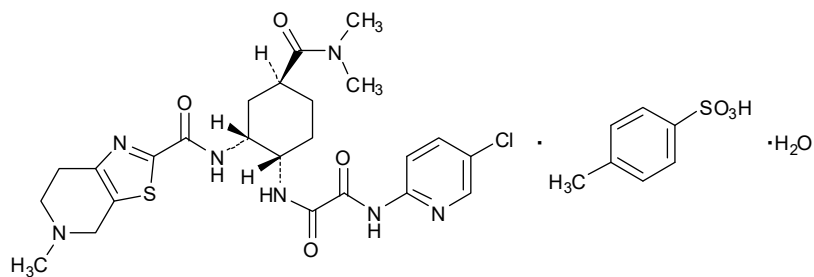
Edoxaban Tosilate Hydrate（JAN）

edoxaban（INN）

#### (3)ステム

抗血栓剤、第 Xa 因子阻害剤：-xaban

### 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量 : 738.27

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N*'-[(1*S*,2*R*,4*S*)-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 (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DU176b

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミド又は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、アセトニトリル、又はエタノール (99.5) に溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

###### 2) 各種 pH の水溶液に対する溶解度

37°Cにおいて、pH 約 4.5 以下の酸性溶液では比較的高い溶解度 (4mg/mL 以上) を示すが、pH の上昇とともに溶解度は低下し、pH8 以上のアルカリ性溶液では低い溶解度 (約 0.08mg/mL) を示した。

##### (3) 吸湿性

本品を 25°C/93%RH で 64 日間保存した結果、わずかに吸湿性を示した (最大+0.30%)。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 249°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：6.7 (ピペリジン環のアミノ基由来) (紫外可視吸光度測定法)

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4.0) ; -0.91

1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8.0) ; 1.72

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋/ プラスチックドラム	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	同上	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	60°C	ガラス瓶	2 ヶ月	変化なし
	温度・湿度	25°C/93%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	変化なし
		40°C/75%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	変化なし
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、含量等

##### (2) 強制分解による生成物

分解物の生成は認められなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別




- リクシアナ錠 15mg : フィルムコーティング錠  
 リクシアナ錠 30mg : フィルムコーティング錠 (割線入)  
 リクシアナ錠 60mg : フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)  
 リクシアナ OD 錠 15mg : 素錠 (口腔内崩壊錠)  
 リクシアナ OD 錠 30mg : 素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)  
 リクシアナ OD 錠 60mg : 素錠 (口腔内崩壊錠) (楕円形・割線入)

## (2) 製剤の外観及び性状

## リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

販売名	色	外形		
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
リクシアナ 錠 15mg	黄色			
		6.8(直径)	約 3.6	約 105
リクシアナ 錠 30mg	淡赤色			
		8.6(直径)	約 3.8	約 210
リクシアナ 錠 60mg	黄色			
		13.5(長径) 7.1(短径)	約 5.0	約 416

## リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

販売名	色	外形		
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
リクシアナ OD 錠 15mg	微黄 白色			
		6.6(直径)	約 3.1	約 90
リクシアナ OD 錠 30mg	微赤 白色			
		8.6(直径)	約 3.8	約 180
リクシアナ OD 錠 60mg	微黄 白色			
		13.4(長径) 7.0(短径)	約 4.7	約 360

IV. 製剤に関する項目

(3)識別コード

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

	リクシアナ錠 15mg	リクシアナ錠 30mg	リクシアナ錠 60mg
識別コード	DSC471	DSC472	DSC475

リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

該当しない

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

販売名	有効成分	添加剤
リクシアナ錠 15mg	1錠中 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、クロスボビドン、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、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠 30mg	1錠中 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、クロスボビドン、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、三二酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠 60mg	1錠中 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、クロスボビドン、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、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

販売名	有効成分	添加剤
リクシアナ OD 錠 15mg	1錠中 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、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
リクシアナ OD 錠 30mg	1錠中 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、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄
リクシアナ OD 錠 60mg	1錠中 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、結晶セルロース、クロスボビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP プラスチックボトル	リクシアナ錠 15mg、 リクシアナ錠 30mg : 48 ヶ月 リクシアナ錠 60mg : 36 ヶ月	変化なし	
加 速 試 験	40°C/75%RH	PTP プラスチックボトル	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60°C	ガラス瓶	2 ヶ月	変化なし
	温度・ 湿度	40°C/75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	変化なし

試験項目：性状、溶出性、含量、類縁物質等

リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP プラスチックボトル	36 ヶ月	変化なし	
加 速 試 験	40°C/75%RH	PTP プラスチックボトル	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度・ 湿度	25°C/75%RH	シャーレ開放	6 ヶ月	硬度低下
		40°C/75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	硬度低下
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx・h ( $\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ )	変化なし

試験項目：性状、崩壊性、溶出性、含量、類縁物質、硬度等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈リクシアナ錠 15mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

〈リクシアナ錠 30mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

〈リクシアナ錠 60mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

〈リクシアナ OD 錠 15mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

〈リクシアナ OD 錠 30mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

〈リクシアナ OD 錠 60mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 100 錠

（PTP） 100 錠（10 錠×10） 140 錠（14 錠×10）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル：ポリエチレン（ボトル）、ポリエチレン又はポリプロピレン（キャップ）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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

#### 〔設定根拠〕

##### (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 ENGAGE AF-TIMI 48 試験（以下、ENGAGE AF-TIMI 48 試験）の成績<sup>1)</sup>に基づき設定した。

当該試験で認められた本剤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。

なお、当該試験では対象患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が、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ている。また、当該試験に組み入れられた患者のうち、リウマチ性心臓弁膜症を有する患者は、全体の 1%未満とわずかであった。従って、当該試験の患者の多くは NVAF 患者であり、本剤の効能又は効果としては「非弁膜症性心房細動患者」に限定して設定した。

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。当該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し、効能又は効果として「虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」と設定した。

（「V.5.(4) 1) 有効性検証試験」参照）

##### (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

国内外で実施した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 Hokusai-VTE 試験（以下、Hokusai-VTE 試験）の成績<sup>2)</sup>に基づき設定した。

静脈血栓塞栓症は深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の総称であり、深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症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。

当該試験では対象とした急性症候性静脈血栓塞栓症患者のうち、約 60%は症候性深部静脈血栓症患者、約 40%は症候性肺血栓塞栓症患者であり、当該試験で認められた本剤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とから、効能又は効果として「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」と設定した。（「V.5.(4) 1) 有効性検証試験」参照）

##### (3) 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について

国内又は台湾で実施した本剤の臨床試験成績<sup>3~7)</sup>から、人工膝関節全置換術（TKA）、人工股関節全置換術（THA）、股関節骨折手術（HFS）後の静脈血栓塞栓症発症抑制効果が確認され、日本人での推奨用法及び用量を裏付ける成績が得られたことから、効能又は効果として「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」と設定した。

（「V.5.(4) 1) 有効性検証試験」参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 〈参考〉

効能又は効果	錠 15mg OD 錠 15mg	錠 30mg OD 錠 30mg	錠 60mg OD 錠 60mg
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○注1)、注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	○注2)	○	○
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1) 年齢及び患者の状態に応じ考慮する [7.3 参照]

注2) 本剤からワルファリンへの切り替え時 [8.5.4 参照]

〈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〉

5.2 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。

5.3 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。[8.5.1-8.5.3、17.1.3 参照]

解説：

〈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〉

- 5.2 血栓除去、下大静脈フィルター挿入及び血栓溶解剤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、さらに血栓溶解剤の投与、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 Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>では除外された。
- しかし、現在、本邦ではこれら重篤な患者に対して、病態が安定するまでは未分画ヘパリンを投与し、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ワルファリンが投与されており、これは軽症な患者に対する治療と同様である。このような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、血行動態が安定した後に投与すること。
- 5.3 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>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、静脈血栓塞栓症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）を実施すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

通常、成人には、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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

### 〈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 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、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

## (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

以下に述べる ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>と Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>では、「体重 60kg 以下」、「クレアチニンクリアランス（以下、CL<sub>cr</sub>）30mL/min 以上 50mL/min 以下」、「ベラパミルやキニジンなどの強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤\*との併用」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患者ではエドキサバンを半量に減量して投与した。

\*：これらの薬剤が減量対象となった理由は「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」、「VII.8.トランスポーターに関する情報」、「VII.7.(2) 併用注意とその理由」を参照。

### 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

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>では、用量調整因子を設け、エドキサバン低用量群（30mg 1日1回投与、用量調整因子を有する患者では15mgに減量）及びエドキサバン高用量群（60mg 1日1回投与、用量調整因子を有する患者では30mgに減量）の試験を実施し、いずれの群でも、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についてワルファリン群に対して非劣性が検証された。

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 30mg 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 60mg 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%）。

当該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60mg 1日1回投与を通常の用法及び用量として設定できると考えられた。

当該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 30mg 群及び 60mg 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 30mg 群及び 60mg 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。

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。このため、安全性の観点からも60mg 1日1回投与を通常の用法及び用量として設定できると考えられた。

用量調整因子を有する部分集団において、本剤の有効性及び安全性のいずれにおいても試験全体の成績と整合する成績が得られた。

当該試験で用量調整因子とした、体重 60kg 以下の患者では、30mg 1日1回投与に減量した部分集団における有効性、安全性が試験全体の成績と整合していたこと、当該試験に組み入れられた日本人集団での体重中央値が約 65kg であり、投与対象となる日本人患者の半数近くは 30mg 1日1回投与が適切であることを考慮して、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及び用量を設定した。

また、80 歳以上で出血リスクが高く既存の経口抗凝固薬を承認された用法及び用量で投与することが困難な非弁膜症性心房細動患者を対象とした ELDERCARE-AF 試験では、有効性の主要評価項目を脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率とし、エドキサバン 15mg 1日1回投与のプラセボに対する優越性が検証された。さらに、エドキサバンの抗凝固作用に基づく有効性として虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率を見た場

合も、エドキサバン群での年間発現率が低かった。この結果から、エドキサバン 15mg 1日1回投与による重要なベネフィットである虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果が明確に示された。

一方、安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、エドキサバン群での年間発現率が高かった。大出血又は臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントの年間発現率についても同様に、プラセボ群よりもエドキサバン群で高かった。エドキサバン群では消化管での出血性イベントの発現が多く認められた。これらの結果から、エドキサバン 15mg 1日1回投与時の出血リスクはプラセボ投与時よりも高いことが示された。ただし、ELDERCARE-AF 試験のエドキサバン群での大出血年間発現率 3.3%/年は、先に NVAF 患者を対象に実施した ENGAGE AF-TIMI48 試験での 80 歳以上のサブグループでの大出血年間発現率（エドキサバン 60mg 群 4.62%/年）を下回った。ELDERCARE-AF 試験では ENGAGE AF-TIMI48 試験よりも出血リスクが高い患者を対象としていることを考慮すると、出血リスクが高い 80 歳以上の NVAF 患者に対するエドキサバン 15mg 1日1回投与の出血リスクは、臨床的に許容可能であると考えた。

これらの結果から、既存の承認用法及び用量での経口抗凝固療法が、出血を懸念するために困難と判断される高齢 NVAF 患者に対して、年齢、患者の状態に応じて 1日1回 15mg に減量できるとした。

（「V.5.(4)1 有効性検証試験」参照）

## 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

Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>では、エドキサバン群（60mg 1日1回投与、用量調整因子がある患者では 30mg に減量）の症候性静脈血栓塞栓症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。

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での症候性静脈血栓塞栓症再発率（3.2%）は、用量調整を行った患者を含む試験全体での成績（3.2%）と整合していた。

また、日本人集団に限定したときの症候性静脈血栓塞栓症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 60mg 1日1回投与を通常の用法及び用量として設定できると考えられた。

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。

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。このため、安全性の観点からも 60mg 1日1回投与を通常の用法及び用量として設定できると考えられた。

用量調整因子を有する部分集団において、本剤の有効性及び安全性のいずれにおいても試験全体の成績と整合した成績が得られた。

当該試験で用量調整因子とした、体重 60kg 以下の患者では、30mg 1日1回投与に減量した部分集団における有効性、安全性が試験全体の成績と整合していたこと、当該試験に組み入れられた日本人集団での体重中央値が約 63kg であり、投与対象となる日本人患者の半数近くは 30mg 1日1回投与が適切であることを考慮して、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及び用量は、以下のとおり設定した。

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 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。

（「V.5.(4)1 有効性検証試験」参照）

## 3) 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について

有効性について、人工膝関節全置換術（TKA）施行患者を対象とした第Ⅱ相試験では、本剤 5mg 1日1回以上の用量でプラセボと比較して有意に静脈血栓塞栓症発症を抑制した（静脈血栓塞栓症発症率はそれぞれ

29.5%と48.3% [Shirley-Williams 法、 $P=0.005$ ])。また、30mg 1日1回と60mg 1日1回の間には有意差は認められなかった。さらに、プラセボに対する静脈血栓塞栓症発現の相対リスク減少率は30mg 1日1回で74.1%と十分に大きかった。人工股関節全置換術 (THA) 施行患者を対象とした第Ⅱ相試験での静脈血栓塞栓症発現率は、本剤15mg 1日1回と30mg 1日1回のいずれもエノキサパリン 2,000IU 1日2回皮下注射と同程度であり、いずれの用量でも十分な静脈血栓塞栓症発症抑制効果を示した。股関節骨折手術 (HFS) 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験での静脈血栓塞栓症発現率は、本剤30mg 1日1回とエノキサパリン 2,000IU 1日2回皮下注射と同程度であることが確認された。

以上より、TKA、THA、HFS いずれの術式についても本剤30mg 1日1回を推奨用量とした。さらに、TKA 及び THA 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験では、いずれの術式も静脈血栓塞栓症発現率について本剤30mg 1日1回投与のエノキサパリン 2,000IU 1日2回皮下注射に対する優越性が検証されている。

一方、安全性について、TKA 施行患者での本剤60mg 1日1回投与時の大出血又は臨床的に重要な出血の発現率にプラセボとの差は認められなかったものの、小出血を含む出血性イベント発現率は30mg 1日1回以下の用量と比較して高く、プラセボと比較して有意に高かった ( $\chi^2$ 検定、 $P=0.005$ )。また、TKA、THA、及び HFS 施行患者全体での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、本剤30mg 1日1回又は60mg 1日1回でエノキサパリン 2,000IU 1日2回皮下注射を大きく上回るものではなく、小出血を含む出血性イベント発現率も30mg 1日1回はエノキサパリン 2,000IU 1日2回皮下注射と同程度であった。さらに、本剤30mg 1日1回での出血性イベント発現率には、TKA、THA 及び HFS 施行患者の間で明らかな差を認めなかった。このため、30mg 1日1回が適切な用量であると判断した。

(「V.5.(4)1 有効性検証試験」参照)

以上より、下肢整形外科手術施行患者、つまり TKA、THA 及び HFS 施行患者<sup>3~7</sup>のいずれにおいても、「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」と設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 腎機能障害のある患者では、腎機能に応じて次のように投与すること。[9.2.1、16.6.2、16.6.3、17.1.1、17.1.3 参照]

クレアチンクリアランス (CL <sub>cr</sub> ) 値 (mL/min)	投与法
30 ≤ CL <sub>cr</sub> ≤ 50	30mg を1日1回経口投与すること。
15 ≤ CL <sub>cr</sub> < 30	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 <sup>注)</sup> 。

注) 「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の場合には、年齢、患者の状態に応じて15mg 1日1回に減量することを考慮すること。[7.3 参照]

7.2 P糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように投与すること。[10.2、16.7.2-16.7.7、17.1.1、17.1.3 参照]

併用薬	投与法
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	併用する場合には、本剤30mgを1日1回経口投与すること。
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	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を1日1回経口投与することを考慮すること。

〈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〉

7.3 高齢の患者（80歳以上を目安とする）で、以下のいずれも満たす場合、治療上の有益性と出血リスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤 15mg を 1 日 1 回経口投与することを考慮すること。〔1.1、5.1、7.1、9.1.1、9.1.2、9.8.2、10.2、17.1.2 参照〕

●次の出血性素因を 1 つ以上有する。

- ・頭蓋内、眼内、消化管等重要器官での出血の既往
- ・低体重（45kg 以下）
- ・クレアチニンクリアランス 15mL/min 以上 30mL/min 未満
- ・非ステロイド性消炎鎮痛剤の常用
- ・抗血小板剤の使用

●本剤の通常用量又は他の経口抗凝固剤の承認用量では出血リスクのため投与できない。

〈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〉

7.4 クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者では、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。〔9.2.1、16.6.2 参照〕

7.5 P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。〔10.2、16.7.2-16.7.7 参照〕

7.6 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。〔1.1 参照〕

7.7 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空け、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。〔1.2 参照〕

解説：

〈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〉

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>及び Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>では、「体重 60kg 以下」、「CL<sub>cr</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下」、「ベラパミルやキニジンなどの強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤との併用」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患者ではエドキサバンを半量に減量して投与し、有効性及び安全性が確認されたため設定した。

7.1 ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>では、スクリーニング時に CL<sub>cr</sub> が 30mL/min 未満の患者を除外したため、試験に組み入れられた CL<sub>cr</sub> が 30mL/min 未満の患者は少なかったものの、エドキサバンを 30mg に減量すれば、有効性はワルファリン群に対して明らかに劣るものではなく、出血リスクはワルファリンと同程度であることが示唆された。一方、Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>においてもスクリーニング時に CL<sub>cr</sub> が 30mL/min 未満の患者を除外したため、試験に組み入れられなかった。しかし、静脈血栓塞栓症患者でも AF 患者と同じ通常用量が設定され、用量調整因子も AF 患者と同じであり、むしろ AF 患者の方がより高齢で生理機能が低下していると考えられることを考慮すると、15mL/min ≤ CL<sub>cr</sub> < 30mL/min の高度腎機能障害を有する急性症候性静脈血栓塞栓症患者でもエドキサバンの用量を 30mg 1 日 1 回とすることは可能と考えられた。また、高度腎機能障害を有する非弁膜症性 AF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>の結果から、高度腎機能障害（15mL/min ≤ CL<sub>cr</sub> < 30mL/min）を有する非弁膜症性 AF 患者での定常状態での AUC と C<sub>max</sub> は、腎機能正常又は軽度腎機能障害（50mL/min ≤ CL<sub>cr</sub>）を有する非弁膜症性 AF 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。

以上より、CL<sub>cr</sub>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し、投与する場合は、30mg 1日1回とすること。

なお、腎機能障害患者における薬物動態<sup>9)</sup>のデータの一つとして「VII.10.(1) <外国人データ>①腎機能障害患者」の表も参照のこと。

また、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制の効能又は効果について、クレアチニンクリアランス15mL/min以上30mL/min未満の高齢患者を対象に本剤15mg 1日1回経口投与の用法及び用量を追加するため、注釈を追加設定した。

- 7.2 キニジンとベラパミルはENGAGE AF-TIMI 48試験<sup>1)</sup>及びHokusai-VTE試験<sup>2)</sup>で用量調整因子として併用時の減量を規定し、ベラパミル又はキニジンの併用ありの部分集団において、有効性及び安全性ともに試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られている。一方、エリスロマイシン又はシクロスポリンの併用は、薬物相互作用試験の結果から、本剤の血中濃度をベラパミル併用よりも大きく、キニジン併用と同程度に上昇させることが判明している。そのため、上記の4剤については、併用時には30mgへの減量が必要として記載した。これらの薬剤が減量対象となった理由は「VII.1.(4) 2) 併用薬の影響」、「VII.8.トランスポーターに関する情報」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」を参照。

#### <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>

- 7.3 本剤15mg 1日1回経口投与の対象となる患者を明確にし、投与の適否を慎重に判断することを注意喚起するために設定した。

#### <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>

- 7.4 欧州で実施した腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験<sup>9)</sup>では、腎機能障害の程度に応じてAUC<sub>0-inf</sub>の上昇、腎クリアランス (CL<sub>R</sub>) の低下、t<sub>1/2</sub>の延長、投与24時間後の血漿中エドキサバン濃度 (C<sub>24h</sub>) の上昇が認められている（「VII.10.(1) <外国人データ>①腎機能障害患者」参照）。

また、国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3~7)</sup>に共通した用量群である30mg群での大出血<sup>\*</sup>又は臨床的に重要な出血<sup>\*</sup>の発現率、及び出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）<sup>\*</sup>の発現率は、クレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) の低下に伴って上昇する傾向が認められた（下表参照）。

※：「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】3)」参照

#### 下肢整形外科手術施行患者対象試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、及び出血性イベントの発現率とCL<sub>cr</sub>の関係

CL <sub>cr</sub> (mL/min)	大出血又は臨床的に重要な出血	出血性イベント
CL <sub>cr</sub> ≥ 80	2.1% (9/419)	18.9% (79/419)
80 > CL <sub>cr</sub> ≥ 50	5.0% (20/399)	22.8% (91/399)
50 > CL <sub>cr</sub> ≥ 30	9.3% (8/86)	25.6% (22/86)

以上の結果から、腎機能障害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こと、特にCL<sub>cr</sub>が30mL/min以上50mL/min未満の患者では、CL<sub>cr</sub>が50mL/min以上の患者に比べて、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率が高い可能性が示唆されたことから、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。

腎機能障害のある患者への投与については「VIII.6.(2)腎機能障害患者」の項をあわせて参照のこと。

なお、高度の腎機能障害 (CL<sub>cr</sub>が30mL/min未満) の患者には投与しないこと（「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照）。

- 7.6 静脈血栓塞栓症予防のためには、手術後のより早い時期に本剤の投与が望まれるが、その反面、本剤は抗凝固剤であり、術後に十分な時間を置かずに本剤を投与した場合に、手術創等からの出血リスクが増大する可能性が考えられる。国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3-7</sup>では、手術後 6 時間未満で本剤の投与を開始した場合の有効性及び安全性は検討しておらず、手術後 6 時間以上 12 時間未満に本剤の投与を開始した患者も少数例しかない。手術後 12 時間以降に投与を開始した患者については十分な評価患者数が確保されており、有効性と安全性が確認された。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。
- 7.7 本剤は抗凝固剤であり、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺後に十分な時間を置かずに本剤を投与した場合、又は本剤の血中濃度が十分低下していない時点で硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺を行った場合に、出血リスクを助長するおそれが予測されることから設定した。

ACCP ガイドライン (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines) 第 8 版<sup>注 1)</sup>には、「血栓予防のための抗凝固薬投与は、脊髄くも膜下麻酔の針又は硬膜外カテーテルの抜去後少なくとも 2 時間以上経過してから行うべきである」という勧告が記載されている。また、ACCP ガイドライン第 8 版<sup>注 1)</sup>及び日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン<sup>注 2)</sup>では、抗凝固剤投与中のカテーテル抜去については、脊髄硬膜外血腫のリスクが高いため、抗凝固剤の効果が最も弱くなったときに行うことが求められている。本剤の抗凝固活性は、投与 12 時間後には投与前と同程度になるため、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺は投与から少なくとも 12 時間以上経過してから行うこと。また、次回の本剤投与はこれらの処置後 2 時間以上経過してから行うこと。

注 1) Geerts WH, et al.: Chest 2008; 133(6 Suppl): 381S-453S

注 2) 日本整形外科学会肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン改訂委員会. 日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 南江堂. 2008



## 5. 臨床成績

## (1)臨床データパッケージ

## 臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号	試験の区分	実施地域	対 象	有効性	安全性	薬物動態	概 要
01	臨床薬理試験 (第 I 相)	日本	健康成人男性	—	○	○	単回経口投与時の忍容性、安全性、薬物動態、及び薬力学の検討
02	臨床薬理試験 (第 I 相)	日本	健康成人男性	—	○	○	反復経口投与時の忍容性、安全性、薬物動態、及び薬力学の検討
A123	臨床薬理試験 (第 I 相)	中国	健康成人男性	—	○	○	中国人における反復経口投与時の忍容性、安全性、薬物動態、及び薬力学の検討
PRT019	臨床薬理試験	英国	健康成人男性	—	○	○	<sup>14</sup> C-エドキサバン溶液単回経口投与によるマスバランスの検討
J135	臨床薬理試験	日本	健康成人男性	—	○	○	市販予定製剤を高脂肪食摂取後に単回経口投与した時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討
PRT002	臨床薬理試験	英国	健康高齢男性、 閉経後／不妊手術後女性	—	○	○	高齢男性及び健康成人女性における反復経口投与時の忍容性、安全性、薬物動態、及び薬力学の検討
U120	臨床薬理試験	ドイツ 他 2 ヲ国	健康成人、軽度～高度腎機能障害患者、末期腎不全患者	—	○	○	腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態、忍容性、及び安全性の検討
U127	臨床薬理試験	米国	健康成人男女	—	○	○	アスピリン 100mg 日 1 回経口投与と併用した際の出血時間、薬物動態、安全性の検討（薬物相互作用試験）
PRT021	臨床薬理試験	米国	健康成人男女	—	○	○	臨床で想定される血漿中濃度及びそれ以上の血漿中濃度となった際の心電図 QTc 間隔への影響の検討（Thorough QT/QTc 試験）
04	プラセボ対照 用量設定試験 (第 II 相)	日本	TKA 施行患者	○	○	○	プラセボを対照としたエドキサバン 4 用量（5mg、15mg、30mg、60mg）の無作為化二重盲検並行群間用量比較試験
J209	用量設定試験 (第 II 相)	日本 台湾	THA 施行患者	○	○	○	エノキサパリンをオープンラベルの参照薬としたエドキサバン 2 用量（15mg、30mg）の無作為化二重盲検並行群間用量比較試験（日台共同試験）
J302	実薬対照試験 (第 III 相)	日本 台湾	TKA 施行患者	○	○	○	エノキサパリンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（日台共同試験）
J304	実薬対照試験 (第 III 相)	日本	THA 施行患者	○	○	○	エノキサパリンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験
J303	無作為化非盲検試験 (第 III 相)	日本	HFS 施行患者	○	○	○	エノキサパリンをオープンラベルの参照薬とした無作為化試験
U301	実薬対照試験 (第 III 相)	日本 他 45 ヲ国	AF 患者	○	○	○	ワルファリンを対照としたエドキサバン 2 用量（30mg、60mg）の無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験） (ENGAGE AF-TIMI 48)

V. 治療に関する項目

試験番号	試験の区分	実施地域	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
J225	用量設定試験	日本	NVAF 患者	—	○	○	ワルファリンを対照としたエドキサバン 3 用量 (30mg、45mg、60mg) の無作為化二重盲検並行群間用量比較試験
J307	第Ⅲ相試験	日本	高度腎機能障害を有する NVAF 患者 腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者	—	○	○	高度腎機能障害を有する NVAF 患者を対象とした、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者 (エドキサバン 2 用量) とのオープンラベルによる並行群間比較試験
U305	実薬対照試験 (第Ⅲ相)	日本 他 37 カ国	急性症候性 VTE 患者	○	○	○	ワルファリンを対照とした無作為化二重盲検平行群間比較試験 (国際共同試験) (Hokusai-VTE)
03	用量設定試験 (第Ⅱ相)	日本	NVAF 患者	—	○	○	エドキサバン 3 用量のオープンラベルによる用量漸増試験
05	用量設定試験 (第Ⅱ相)	日本	NVAF 患者	—	○	○	エドキサバン 3 用量のオープンラベルによる用量漸増試験 (低用量)
J316	プラセボ対照試験 (第Ⅲ相)	日本	出血リスク因子を有し、既存の経口抗凝固薬の承認用法及び用量での投与が困難な 80 歳以上の NVAF 患者	○	○	○	プラセボを対照としたエドキサバン 15mg の無作為化二重盲検並行群間比較試験 (ELDERCARE-AF)

【注釈】

「V. 治療に関する項目」において、以降エドキサバンはエドキサバントシル酸塩水和物の無水塩基を示し、特に断りのない限りエドキサバントシル酸塩水和物の投与量及び濃度はエドキサバン相当量として表示、記載した。

以降に各試験成績を記載するが、解析対象の定義、出血性イベントの定義等の評価項目について一括して説明する。

ITT は治験薬を服薬したか否かにかかわらず、無作為割付されたすべての患者を対象とした集団であり、mITT は無作為割付され、治験薬を 1 回以上服薬したすべての患者を対象とした集団である。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上服薬したすべての患者を対象とし、(割付と違った薬剤であったとしても) 実際に投与された薬剤群とする集団である。

## 1) 心房細動患者

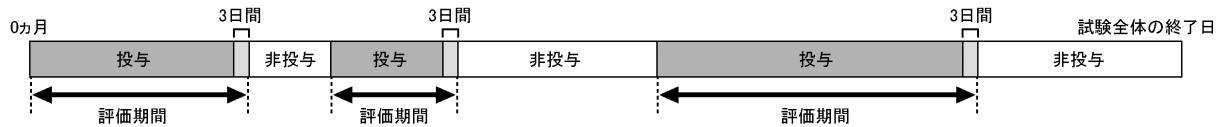
＜国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）、国内第Ⅲ相試験（J307）＞

## 解析対象の定義

有効性評価は mITT 集団及び on-treatment 解析で行い、非劣性が検証された場合には ITT 集団の全期間で優越性を解析した。安全性評価は on-treatment 解析で行った。

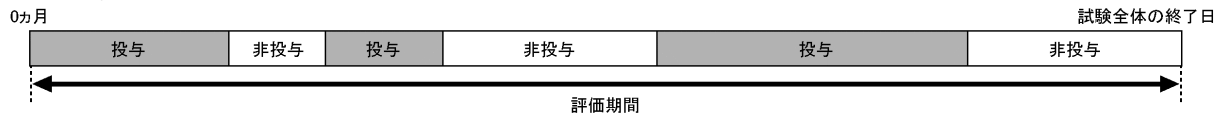
## ① 有効性評価: mITT on-treatment (投与期間+投与終了後3日間)

試験薬の投与期間と投与終了後3日間で有効性イベントを評価



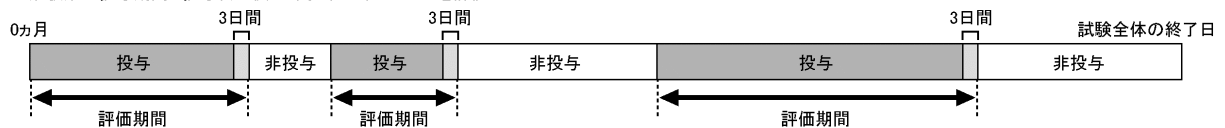
## ② 有効性評価: ITT 全期間

試験薬の投与期間にかかわらず、試験全体の終了日まで有効性イベントを評価



## ③ 安全性評価: Safety on-treatment (投与期間+投与終了後3日間)

試験薬の投与期間と投与終了後3日間で安全性イベントを評価



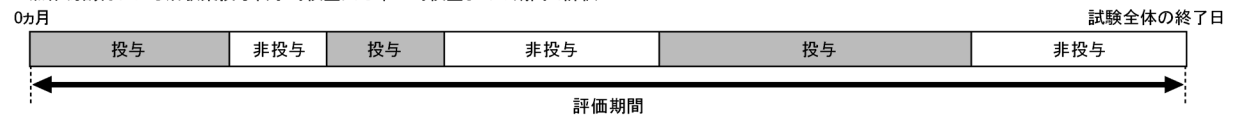
＜国内第Ⅲ相試験（ELDERCARE-AF 試験）＞

## 解析対象の定義

有効性評価は ITT 集団の全期間で解析した。安全性評価は、出血性イベントについては on-treatment 期間で解析した。

## ① 有効性評価: ITT 全期間

無作為割付日から試験薬投与終了時検査又は中止時検査までの期間で評価



## ② 安全性評価: Safety on-treatment 期間

継続して服薬した期間ごとに、最後の服薬から3日間を各服薬期間に加えて評価



出血性イベントの定義

出血性イベントの分類	定義
大出血	<p>以下の少なくとも1つを満たす臨床的に明らかな出血</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・致死的な出血</li> <li>・後腹膜、頭蓋内、眼内、髄腔内、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内での症候性出血</li> <li>・2.0g/dLを超えるヘモグロビン低下、かつ輸血を必要とした臨床的に明らかな出血（濃縮赤血球又は全血1単位<sup>a)</sup>を輸血した場合は、1.0g/dLのヘモグロビン減少と換算する。外科的処置に関連する出血は、通常の手術・処置で認められる出血量を上回る出血とする。ヘモグロビンのデータがない場合は、ヘマトクリット値が6.0%以上低下し、輸血を必要としたものとする。）</li> </ul>
臨床的に重要な出血	<p>治療を必要とする臨床的に明らかな出血を臨床的に重要な出血とする。例えば以下の診断のための検査や治療に至ったものとする（以下に限定されるものではない）。</p> <p>なお、以下又はそれに類する医学的処置（診断のための検査や治療）を伴わない外来受診は「治療を要する」に該当しない。臨床的に重要な出血は、検査又は放射線画像診断によって視覚的に確認されるものでなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・入院又は入院期間の延長</li> <li>・臨床検査</li> <li>・画像検査</li> <li>・内視鏡検査、結腸鏡検査、膀胱鏡検査、気管支鏡検査</li> <li>・鼻腔パッキング</li> <li>・圧迫止血</li> <li>・超音波ガイド下での動脈瘤閉鎖</li> <li>・コイル塞栓術</li> <li>・強心治療</li> <li>・手術</li> <li>・医師の指示による試験薬投与の中断又は中止</li> <li>・医師の指示による併用治療の変更（アスピリンの減量や中止など）</li> </ul>
小出血	他の明らかな出血性イベントで、大出血又は臨床的に重要な出血の基準に該当しないもの

a： 国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）では1単位=約400mL、国内第Ⅲ相試験（J307）、国内第Ⅲ相試験（ELDERCARE-AF 試験）では1単位=約200mL

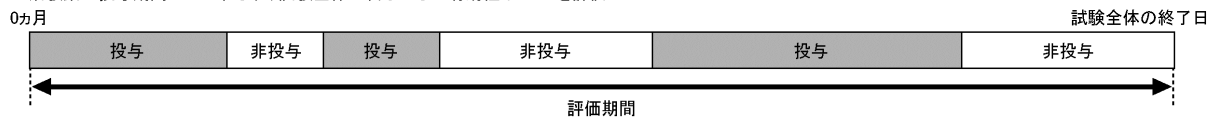
## 2) 静脈血栓塞栓症患者

## 解析対象の定義

有効性評価は mITT の全期間解析で行い、安全性評価は on-treatment 解析で行った。

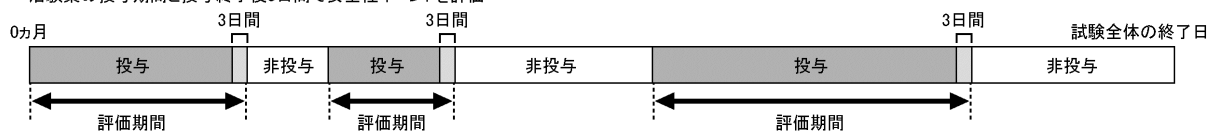
## ① 有効性評価: mITT 全期間

試験薬の投与期間にかかわらず、試験全体の終了日まで有効性イベントを評価



## ② 安全性評価: Safety on-treatment (投与期間+投与終了後3日間)

試験薬の投与期間と投与終了後3日間で安全性イベントを評価



## 出血性イベントの定義

出血性イベントの分類	定義
大出血	以下の少なくとも1つを満たす臨床的に明らかな出血 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2g/dL を超えるヘモグロビン低下</li> <li>・ 濃縮赤血球又は全血 2 単位<sup>a)</sup>以上の輸血</li> <li>・ 重要な部位の出血（頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜）</li> <li>・ 致死的な出血</li> </ul>
臨床的に重要な出血	大出血の基準には該当しないが、医学的なインターベンション、担当医との予定外の接触（来院又は電話）、（一時的な）試験薬の中止を必要とする、又は疼痛や日常生活の障害といった他の不具合に関連した明らかな出血。臨床的に重要な出血の例は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血行動態を損なう出血</li> <li>・ 入院を要する出血</li> <li>・ 25cm<sup>2</sup>を超える皮下血腫又は 100cm<sup>2</sup>を超える誘発性の皮下血腫</li> <li>・ 筋肉内血腫</li> <li>・ 5分以上持続する鼻出血、反復性の鼻出血（24時間以内に2回以上明らかな出血スポットが認められる場合。ハンカチに血斑が認められる程度のもは含まない。）、又はパッキング、電気凝固などの処置を要する鼻出血</li> <li>・ （歯磨き又は食事に関係なく）自然に発生した、又は5分以上持続する歯肉出血</li> <li>・ 自発性、又は尿生殖路へのカテーテル留置や手術など処置後24時間以上持続する肉眼的血尿</li> <li>・ 下血又は吐血を伴う臨床的に明らかな肉眼的胃腸出血</li> <li>・ トイレットペーパーに多くの血斑を認める直腸出血</li> <li>・ 痰に多くの血斑を認める喀血であり肺血栓塞栓症とは関連がないもの</li> <li>・ その他、患者にとって臨床的に重要と考えられる出血</li> </ul>
小出血	他の出血性イベントで、大出血又は臨床的に重要な出血の基準に該当しないもの

a : 1 単位=約 500mL

3) 下肢整形外科手術施行患者

評価項目の定義

① 有効性

＜静脈血栓塞栓症発現率の定義＞

治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに認められた以下の血栓塞栓性イベント（①無症候性深部静脈血栓症、②確定診断された症候性肺血栓塞栓症、③規定の静脈造影検査前に確認された症候性深部静脈血栓症）を1つ以上発現した患者の割合を指す。

② 安全性

＜出血性イベントの定義＞

「出血性イベント」は投与開始日から投与終了翌日までに発現した事象を評価した。

副作用は、投与開始日から事後検査までに発現した事象を評価した。

「出血性イベント」という場合は、以下の3分類を合わせた全体のイベントを指す。

出血性イベントの分類	定義
大出血	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 致命的な出血</li> <li>・ 2g/dLを超えるヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血</li> <li>・ 4単位<sup>a)</sup>を超える輸血（貯血した自己血輸血を除く）を要する臨床的に明らかな出血</li> <li>・ 後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血、又は髄腔内出血</li> <li>・ 再手術を要する出血</li> </ul>
臨床的に重要な出血	大出血に該当しない以下の出血 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長径が5cm以上の血腫</li> <li>・ 外的な要因がなく発現し、5分以上継続する鼻出血あるいは歯茎の出血</li> <li>・ 消化管出血</li> <li>・ 24時間以降も消失しない肉眼的血尿</li> <li>・ その他、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な出血と判断した出血</li> </ul>
小出血	大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しないすべての出血事象

a : 1 単位=約 200mL

(2)臨床薬理試験

1) 健康成人（日本人、白人）における単回投与試験（01）

日本人及び白人の健康成人男性 96 例（日本人 60 例、白人 36 例）を対象に、本剤 30、60、90、120 及び 150mg 又はプラセボ（白人には 60、90 及び 120mg 又はプラセボ）の空腹時単回経口投与による無作為化単盲検比較試験を実施し、単回経口投与した際の安全性を検討した（各ステップとも本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）。また、日本人 60mg 投与群ではクロスオーバー法により、食後投与群も設定した。

その結果、治験を中止した被験者はいなかった。日本人、白人いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、日本人 30mg 群の白血球数減少（2 例 2 件）であり、いずれも非重篤であった。

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

2) 日本人を対象とした反復投与試験（02）

日本人健康成人男性 24 例（各ステップとも本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）を対象に、反復経口投与（無作為化、単盲検）した際の安全性、忍容性について検討した。ステップ 1 では本剤 60mg 又はプラセボを 1 及び 10 日目に朝 1 回、3～9 日目に朝夕 2 回投与し、ステップ 2 では本剤 120mg 又はプラセボを 1 及び 3～10 日目に朝 1 回投与した（8 日間反復投与）。治験を中止した被験者はいなかった。有害事象はプラセボ 2 回群で 1 例 1 件（腹痛）認められた。120mg 8 日間投与時の薬物動態成績は「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照。

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

## 3) 中国人を対象とした反復投与試験 (A123) (外国人データ)

中国人健康成人男性 11 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 3 例) を対象に、反復経口投与 (無作為化、単盲検) した際の安全性、忍容性について検討した。本剤 60mg 又はプラセボを 1 及び 10 日目に朝 1 回、3~9 日に朝夕 2 回投与した (8 日間反復投与)。治験を中止した被験者はいなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、傾眠 (本剤群 2/8 例、プラセボ群 1/3 例) 及び胸痛 (本剤群 2/8 例、プラセボ群 0/3 例) であった。

## &lt;参考&gt;健康成人における心電図 QTc 間隔への影響の検討 (PRT021) (外国人データ)

本剤の心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響は、ICH E14 ガイドライン\*に従い、米国で thorough QT/QTc 試験を実施し検討した。外国人健康成人男女 64 例に本剤 90 及び 180mg、プラセボ並びにモキシフロキサシン 400mg (陽性対照) を単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー法で行った (休薬期間: 7 日間)。心臓の再分極過程への作用を解析するにあたり、QTc 間隔延長作用の判断基準は、ICH E14 ガイドラインに従い、時間を一致させたベースラインからの QTc 間隔の延長がプラセボと比較して最大値を示す時点において、その片側 95%信頼区間の上限が 10msec 以上を示す場合とした。

その結果、以下の結果が得られた。

- i) 陽性対照のモキシフロキサシンは QTc 延長が 5msec より大、という基準を満たしていたため、 $\Delta$ QTcI 間隔の変化を生じる可能性を検出するのに適切であると判断された。
- ii) 本剤は QTc 間隔延長作用を示さなかった。QTcI (被験者固有のべき数により心拍数で補正した QTc 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均値の差は、本剤 90 及び 180mg 群では投与 0.5 から 48 時間後のいずれの時点でも片側 95%信頼区間の上限が 4msec より小さく、モキシフロキサシン 400mg 群では投与 1 から 24 時間後で片側 95%信頼区間の下限が 5msec より大きかった。この時のエドキサバン及び代謝物 M-4 の AUC<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> は、臨床用量で想定される曝露及びこれを十分に超える曝露であった。

\* : International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.  
The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14. (May. 12, 2005).

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

(3)用量反応探索試験

【心房細動患者】

1) エドキサバン 3 用量のオープンラベルによる用量漸増試験 (03)

非弁膜性心房細動 (NVAF) 患者におけるエドキサバンの有効性及び安全性を探索的に検討するため、第 II 相試験として、日本人 NVAF 患者 32 例を対象として、エドキサバン 30mg × 2 / 日を 2 週間、45mg × 2 / 日を 4 週間及び 60mg × 2 / 日を 4 週間の計 10 週間、オープンラベルで漸増デザインにより経口投与した。重篤な副作用は認められず、治験薬投与中止の原因となった有害事象及び出血関連の有害事象についても検討したが、安全性に重大な問題は認められなかった。出血性イベントの発現率は全体で 46.9% (15/32) であった。血栓塞栓性イベントは認められず、用量増加及び血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴う薬力学的指標 (PT、PT-INR、APTT) の延長と抗 FXa 活性の上昇が認められた。二次線溶マーカーである D-dimer とトロンビン生成マーカーである TAT 及び F<sub>1+2</sub> はエドキサバン投与によって低下したが、用量との明確な関係は認められなかった。

以上より、エドキサバン 1 回 30mg 1 日 2 回の投与により血栓形成抑制作用を十分に発現し、また、出血のリスクも高まっている可能性が推定された。

2) エドキサバン 3 用量のオープンラベルによる用量漸増試験 (低用量) (05)

日本人 NVAF 患者 24 例を対象として、エドキサバン 5mg × 1 / 日を 2 週間、15mg × 1 / 日を 2 週間及び 30mg × 1 / 日を 2 週間の計 6 週間、オープンラベルで漸増デザインにより経口投与した。重篤な有害事象は認められず、治験薬投与中止の原因となった有害事象及び出血関連の有害事象についても検討したが、安全性に重大な問題は認められなかった。出血性イベントの発現率は全体で 12.5% (3/24) であり、臨床的に重要な出血と大出血は認められなかった。

血栓塞栓性イベントは認められず、用量増加及び血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴う薬力学的指標 (PT、PT-INR、APTT) の延長と抗 FXa 活性の上昇が認められ、30mg × 1 / 日投与によりトラフ時にも明らかな PT と PT-INR の延長が得られた。二次線溶マーカーである D-dimer とトロンビン生成マーカーである TAT 及び F<sub>1+2</sub> は用量増加に伴う低下を示し、TAT と F<sub>1+2</sub> では血漿中エドキサバン濃度の上昇に伴う低下が認められた。

また、30mg × 1 / 日投与までの用量の安全性と忍容性に大きな問題は認められなかった。

以上より、30mg 1 日 1 回投与以上の用量により持続的に血栓形成抑制作用が得られる可能性が示唆され、30mg 1 日 1 回投与までの用量の安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった。

注) 本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15mg に減量できる。

【静脈血栓塞栓症患者】

該当資料なし



## 【下肢整形外科手術施行患者】

1) 人工股関節全置換術（THA）施行患者におけるエノキサパリンを対照とした日台共同無作為化用量設定試験（J209）<sup>6)</sup>

## 方法

目的	人工股関節全置換術（THA）施行患者を対象とし、本剤 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回、11～14 日間投与したときの静脈血栓塞栓症（以下、VTE）予防効果、安全性、用法及び用量を無作為化二重盲検比較試験で検討する。エノキサパリンを参照薬として設定し、有効性、安全性に関して既承認薬との位置関係を把握する。
試験デザイン	多施設日台共同、無作為化（本剤の 2 用量群は二重盲検、エノキサパリンはオープンラベルの参照群とした）、用量設定試験
対象	初めて THA（片側 THA）が施行される 20 歳以上 85 歳未満の患者（再置換術を除く）
投与方法	投与薬剤（例数：安全性評価対象例）： エドキサバン群 エドキサバン 15mg 群（89 例）：エドキサバン 15mg 1 日 1 回経口投与 エドキサバン 30mg 群（85 例）：エドキサバン 30mg 1 日 1 回経口投与 エノキサパリン群（87 例）：エノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回皮下注射 （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。） 投与期間：11～14 日間
主な除外基準	1. 出血性リスクの高い患者 2. 血栓塞栓症のリスクが高い患者 3. 体重が 40kg 未満の患者 4. 重度の腎障害（CLcr30mL/min 未満）のある患者
評価項目	[有効性*] 主要評価項目：静脈血栓塞栓症発現率 副次評価項目：①以下の血栓塞栓症イベントを 1 つ以上発現した患者の割合 症候性 DVT/近位 DVT/症候性 PTE/VTE（DVT もしくは PTE）に関連した死亡 ②無症候性もしくは症候性 DVT（静脈造影検査、超音波検査、CT 検査等）の発現率 ③症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率 ④症候性 PTE（肺シンチグラフィ、肺動脈造影検査、CT 検査等）の発現率 ⑤VTE に関連した死亡率 ⑥全死亡率 [安全性*] 主要評価項目：大出血の発現率、臨床的に重要な出血の発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 副次評価項目：出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、小出血）の発現率、有害事象の発現率、副作用の発現率 *：「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】3）」参照

注) 本剤の「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には、エドキサバンとして 30mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 結果

患者背景は次表のとおりである。

以降の試験では、FAS（Full analysis set：以降 FAS と略す）を主要な解析対象集団とした。

有効性の主要評価項目である VTE 発現率は、本剤 15mg 群 3.8%（3/78）、30mg 群 2.8%（2/72）、エノキサパリン群 4.1%（3/74）であり、本剤 15mg 群と 30mg 群間に統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率計算法、 $P=1.000$ ）。VTE の内訳は、いずれも遠位無症候性深部静脈血栓症（以下、DVT）であり、症候性 PTE、症候性 DVT、近位 DVT、VTE に関連した死亡及びその他の死亡は認められなかった。

安全性では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は次表のとおりであり、本剤 15mg 群と 30mg 群間に統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率計算法、 $P=1.000$ ）。大出血は、本剤 30mg 群の 1 例に認められ、ヘモグロビン量が 2g/dL を超えて低下した症例であった（処置後血腫）。出血性イ

ベント発現率は、本剤 15mg 群 11.2% (10/89)、30mg 群 18.8% (16/85)、エノキサパリン群 17.2% (15/87) であった。副作用の発現率は本剤 15mg 群 18.0%、30mg 群 25.9%であり、発現率が 5%以上の副作用発現状況は次表のとおりであった。

## 患者背景

		エドキサパン		エノキサパリン群 (n=74)
		15mg 群 (n=78)	30mg 群 (n=72)	
実施国	日本	75 (96.2)	70 (97.2)	70 (94.6)
	台湾	3 ( 3.8)	2 ( 2.8)	4 ( 5.4)
性別	男性	15 (19.2)	3 ( 4.2)	15 (20.3)
	女性	63 (80.8)	69 (95.8)	59 (79.7)
年齢 (歳)	40 未満	2 ( 2.6)	1 ( 1.4)	3 ( 4.1)
	40 以上 50 未満	9 (11.5)	9 (12.5)	9 (12.2)
	50 以上 60 未満	24 (30.8)	24 (33.3)	27 (36.5)
	60 以上 70 未満	21 (26.9)	24 (33.3)	24 (32.4)
	70 以上 80 未満	21 (26.9)	12 (16.7)	8 (10.8)
	80 以上	1 ( 1.3)	2 ( 2.8)	3 ( 4.1)
	mean (SD)	61.3 (10.3)	60.6 ( 9.6)	58.9 (10.7)
	体重 (kg)	40 以上 50 未満	14 (17.9)	12 (16.7)
	50 以上 60 未満	36 (46.2)	34 (47.2)	30 (40.5)
	60 以上 70 未満	16 (20.5)	17 (23.6)	16 (21.6)
	70 以上 80 未満	10 (12.8)	7 ( 9.7)	5 ( 6.8)
	80 以上	2 ( 2.6)	2 ( 2.8)	3 ( 4.1)
	60 以下	52 (66.7)	50 (69.4)	55 (74.3)
	60 超	26 (33.3)	22 (30.6)	19 (25.7)
	mean (SD)	57.9 ( 9.4)	57.6 (10.0)	56.7 (10.1)
CLCR (mL/min)	50 未満	3 ( 3.8)	3 ( 4.2)	1 ( 1.4)
	50 以上	75 (96.2)	69 (95.8)	73 (98.6)
	30 以上 50 未満	3 ( 3.8)	3 ( 4.2)	1 ( 1.4)
	50 以上 70 未満	14 (17.9)	9 (12.5)	16 (21.6)
	70 以上 90 未満	24 (30.8)	25 (34.7)	17 (23.0)
	90 以上	37 (47.4)	35 (48.6)	40 (54.1)
	mean (SD)	91.32 (27.52)	94.78 (27.98)	93.49 (30.09)
麻酔方法 <sup>a)</sup>	全身麻酔	71 (91.0)	65 (90.3)	65 (87.8)
	硬膜外麻酔	34 (43.6)	37 (51.4)	32 (43.2)
	腰椎麻酔 (脊椎麻酔)	25 (32.1)	27 (37.5)	28 (37.8)
	その他	8 (10.3)	5 ( 6.9)	3 ( 4.1)
理学療法 <sup>a)</sup>	間欠的空気圧迫法 (足底)	37 (47.4)	36 (50.0)	30 (40.5)
	間欠的空気圧迫法 (下腿、大腿)	32 (41.0)	27 (37.5)	29 (39.2)
	弾性ストッキング	64 (82.1)	61 (84.7)	60 (81.1)
原疾患	変形性股関節症	62 (79.5)	59 (81.9)	60 (81.1)
	関節リウマチ	2 ( 2.6)	1 ( 1.4)	3 ( 4.1)
	その他	14 (17.9)	12 (16.7)	11 (14.9)

a : 複数回答あり

## 有効性

## [主要評価項目]

## 静脈血栓塞栓症発現率

	エドキサバン 15mg 群 (n=78)	エドキサバン 30mg 群 (n=72)	エノキサパリン群 (n=74)
静脈血栓塞栓症発現率 (例数)	3.8% (3例)	2.8% (2例)	4.1% (3例)
95%信頼区間 (%)	1.3, 10.7	0.8, 9.6	1.4, 11.3
Fisher の直接確率計算法	P=1.000		-

## 安全性

## [主要評価項目]

## 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

	エドキサバン 15mg 群 (n=89)	エドキサバン 30mg 群 (n=85)	エノキサパリン群 (n=87)
大出血又は臨床的に重要な 出血の発現率 (例数)	2.2% (2例)	1.2% (1例)	2.3% (2例)
95%信頼区間 (%)	0.6, 7.8	0.2, 6.4	0.6, 8.0
Fisher の直接確率計算法	P=1.000		-

## [副次評価項目]

## 主な副作用発現状況 (エドキサバン群もしくはエノキサパリン群の発現率が5%以上)

	エドキサバン 15mg 群 (n=89)	エドキサバン 30mg 群 (n=85)	エノキサパリン群 (n=87)
発現例数 (%)	16 (18.0)	22 (25.9)	46 (52.9)
発現件数	31	33	114
副作用の種類	発現例数 (%)		
皮下出血	3 (3.4)	3 (3.5)	6 (6.9)
ALT (GPT) 増加	5 (5.6)	4 (4.7)	30 (34.5)
AST (GOT) 増加	2 (2.2)	1 (1.2)	20 (23.0)
γ-GTP 増加	4 (4.5)	11 (12.9)	24 (27.6)
尿中血陽性	2 (2.2)	5 (5.9)	3 (3.4)
血中 ALP 増加	1 (1.1)	3 (3.5)	9 (10.3)

MedDRA/J V.11.1

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【心房細動患者】

① 非弁膜症性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 (J225)

方法

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検用量比較試験
目的	非弁膜症性心房細動患者を対象に、ワルファリンをオープンラベルの対照として、エドキサバンの3つの固定用量 (30mg 1日1回、45mg 1日1回、60mg 1日1回) 投与群の出血性イベント発現率を比較する。また、副次的に有効性評価として血栓塞栓性イベント発現頻度、薬力学的指標及びバイオマーカーを、安全性評価として有害事象と副作用の発現頻度を比較する。
対象	過去1年以内に1週間以上の間隔をおいた2回以上の心電図において心房細動が確認され、かつ下記の塞栓性の危険因子を1つ以上有する心房細動患者 525例 【危険因子】①高血圧、②糖尿病、③うっ血性心不全、④TIA 又は脳梗塞の既往 (同意取得前30日以内の発症例は除く)、⑤75歳以上
方法	<p>調整期 (最大6週間)      治療期 (投与期間: 12週間)</p> <p>エドキサバン30mg群 エドキサバン30mg1日1回投与</p> <p>エドキサバン45mg群 エドキサバン45mg1日1回投与</p> <p>エドキサバン60mg群 エドキサバン60mg1日1回投与</p> <p>ワルファリン群 ワルファリンカリウム (PT-INR : 2.0~3.0)<sup>a</sup> 1日1回経口投与</p> <p>a : 70歳以上の患者では、PT-INR : 1.6~2.6 とした。</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. その他の可逆性疾患 (例えば、甲状腺中毒症、心臓手術又は胸部手術、肺炎、重篤な貧血) に2次的な、永久的でない心房細動を有する</li> <li>2. 中等度又は重度の僧帽弁狭窄症、未切除の心房粘液腫、機械弁 (生体弁及び/又は弁修復であっても含まれる) を有する (しかし、心房細動患者で僧帽弁逸脱、僧帽弁逆流、及び大動脈弁のような者は含まれる)</li> <li>3. 手術あるいは処置による左心耳排除の既往を有する</li> <li>4. 心臓内に塊、及び左心室に血栓を有する</li> <li>5. もし薬物的、電子的あるいは手術による治療を計画すれば正常の洞調律に変更することができ、しかもその正常リズムを維持しうるのであれば、抗凝固薬の慢性的投与中止も考慮しうる患者</li> <li>6. 抗凝固薬の禁忌に該当する</li> <li>7. クレアチンクリアランス <math>CL_{CR}</math> (計算値) &lt; 30mL/min</li> </ol>
評価項目	<p>主要評価項目 : 出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血及び小出血) の発現率</p> <p>副次評価項目 : ①血栓塞栓性イベントの発現率 ②有害事象及び副作用の発現率 ③薬力学的指標 (PT、PT-INR 及び APTT) ・バイオマーカー (F<sub>1+2</sub>、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 [thrombin-antithrombin Ⅲ complex : TAT] 及び D-dimer) の測定値の推移及び調整期開始前からの差の推移</p>

注) 本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回 15mg に減量できる。

## 患者背景

背景因子		例数 (%)			
		エドキサバン30mg群 (n=131)	エドキサバン45mg群 (n=134)	エドキサバン60mg群 (n=131)	ワルファリン群 (n=129)
年齢 (歳)	mean (SD)	69.4 ( 7.5)	69.5 ( 8.8)	68.4 ( 8.2)	68.8 ( 8.2)
性別	男性	110 (84.0)	109 (81.3)	107 (81.7)	107 (82.9)
	女性	21 (16.0)	25 (18.7)	24 (18.3)	22 (17.1)
体重 (kg)	60 以下	38 (29.0)	48 (35.8)	39 (29.8)	40 (31.0)
	60 超	93 (71.0)	86 (64.2)	92 (70.2)	89 (69.0)
	mean (SD)	65.8 (10.4)	63.8 (10.6)	66.0 (12.0)	64.9 ( 9.8)
塞栓症の危険 因子あり	高血圧	98 (74.8)	96 (71.6)	97 (74.0)	92 (71.3)
	糖尿病	24 (18.3)	28 (20.9)	28 (21.4)	40 (31.0)
	うっ血性心不全	31 (23.7)	37 (27.6)	32 (24.4)	43 (33.3)
	TIA 又は 脳梗塞の既往	30 (22.9)	38 (28.4)	39 (29.8)	39 (30.2)
	年齢 75 歳以上	38 (29.0)	38 (28.4)	39 (29.8)	35 (27.1)
CHADS <sub>2</sub> スコア	1 点	63 (48.1)	50 (37.3)	51 (38.9)	44 (34.1)
	2 点	32 (24.4)	44 (32.8)	41 (31.3)	37 (28.7)
	3 点	24 (18.3)	27 (20.1)	19 (14.5)	28 (21.7)
	4 点	8 ( 6.1)	10 ( 7.5)	16 (12.2)	15 (11.6)
	5 点	4 ( 3.1)	2 ( 1.5)	4 ( 3.1)	4 ( 3.1)
	6 点	0	1 ( 0.7)	0	1 ( 0.8)
	mean (SD)	1.9 ( 1.1)	2.1 ( 1.1)	2.1 ( 1.1)	2.2 ( 1.2)
ワルファリン による予防的 治療	有	111 (84.7)	112 (83.6)	111 (84.7)	111 (86.0)
	無	20 (15.3)	22 (16.4)	20 (15.3)	18 (14.0)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	50 未満	15 (11.5)	21 (15.7)	16 (12.2)	16 (12.4)
	50 以上	116 (88.5)	113 (84.3)	115 (87.8)	113 (87.6)

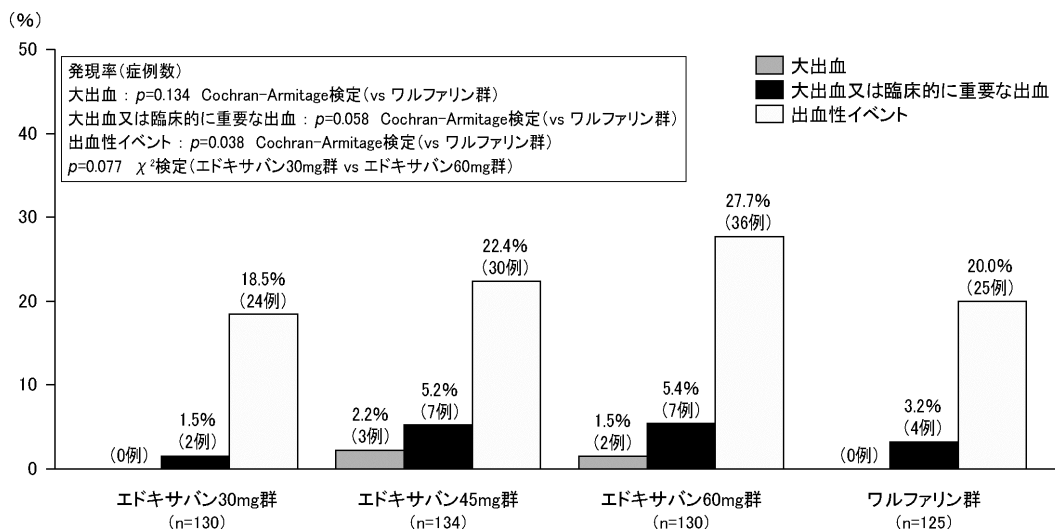
## 結果

## [主要評価項目]

## a) 出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）の発現率

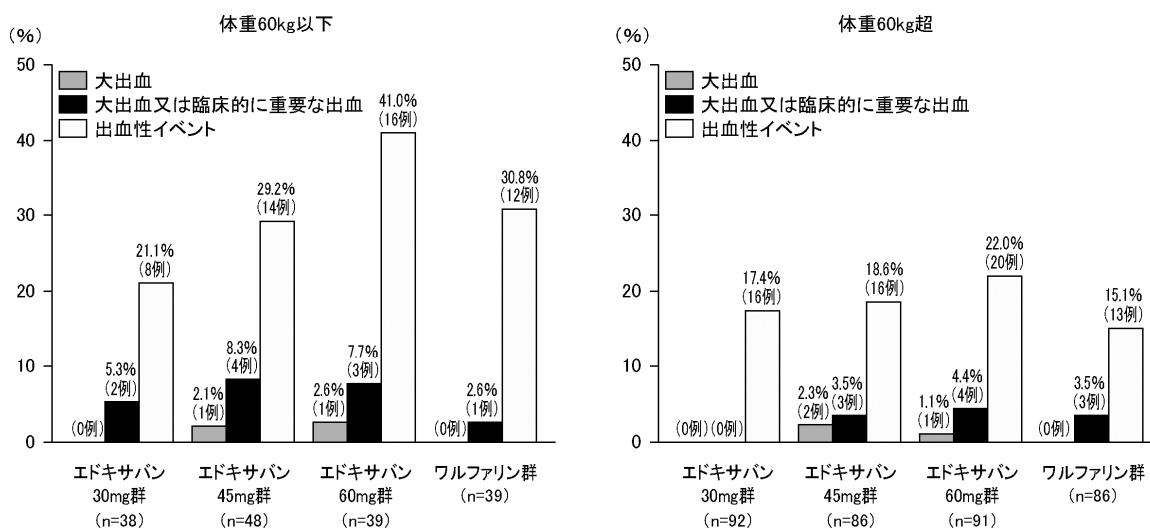
出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）の各群における発現率は、エドキサバン 30mg 群で 18.5%、45mg 群で 22.4%、60mg 群で 27.7%、ワルファリン群で 20.0%であった。ワルファリン群と各エドキサバン群の差は-1.5~7.7%であり、その 95%信頼区間にはいずれも 0 が含まれていた。エドキサバン群間での対比較では統計学的に有意な差は認められず ( $\chi^2$  検定、 $P=0.077\sim 0.429$ )、統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった (Cochran-Armitage 検定、 $P=0.038$  [有意水準片側 0.025])。

出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）の発現率



[サブグループ解析]

出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）の発現率（体重別）



## [副次評価項目]

## a) 血栓塞栓性イベント

血栓塞栓性イベントは、エドキサバン 45mg 群に発現した脳梗塞症 1 件のみであった。

## b) 副作用の発現率

副作用の発現率は、エドキサバン 30mg 群で 36.2%、45mg 群で 53.7%、60mg 群で 53.1%、ワルファリン群で 40.8%であった。

## 主な副作用発現状況（エドキサバン群もしくはワルファリン群の発現率が 5%以上）

	エドキサバン群			ワルファリン群
	30mg (n=130)	45mg (n=134)	60mg (n=130)	(n=125)
発現例数 (%)	47 (36.2)	72 (53.7)	69 (53.1)	51 (40.8)
発現件数	75	126	122	82
副作用の種類	発現例数 (%)			
鼻出血	7 ( 5.4)	10 ( 7.5)	13 (10.0)	6 ( 4.8)
皮下出血	7 ( 5.4)	6 ( 4.5)	7 ( 5.4)	6 ( 4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 ( 2.3)	8 ( 6.0)	4 ( 3.1)	1 ( 0.8)
尿中血陽性	15 (11.5)	24 (17.9)	30 (23.1)	18 (14.4)

MedDRA/J V.11.0

c) 薬力学的指標（PT、PT-INR、及び APTT）・バイオマーカー（F<sub>1+2</sub>、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 [thrombin-antithrombin Ⅲ complex : TAT]、及び D-dimer）の測定値の推移及び調整期開始前からの差の推移

<薬力学的指標（PT、PT-INR、及び APTT）の測定値の推移>

エドキサバン群での PT-INR は、治療期 4 週目の服薬後 1~3 時間及び 12 週目に用量増加に伴って延長する傾向が認められ、開始前検査から 12 週目の変化量には統計学的に有意な用量反応関係が認められた（回帰分析、 $P < 0.001$ ）。一方、ワルファリン群での PT-INR は、開始前検査と比較して 4 週目に延長し、その後は安定して推移した。

なお、エドキサバン群を開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合、予防的治療を受けていないサブグループの方がエドキサバン投与による PT-INR 延長が明確であった。

PT 及び APTT の推移についても、PT-INR と同様の傾向が認められた。

## 薬力学的指標（PT、PT-INR、及びAPTT）の推移

項目(単位)	投与群	開始前検査	治療期 4 週間目 <sup>a)</sup>		治療期 8 週目	治療期 12 週目
			トラフ	服薬後 1~3h		
PT (sec)	30mg	126	120	121	120	119
		17.77(4.48)	12.88(3.80)	15.76(2.85)	12.47(3.47)	14.27(2.24)
	45mg	125	122	123	122	118
		17.90(4.97)	13.00(6.24)	17.89(3.83)	12.35(1.77)	16.59(6.78)
	60mg	125	121	120	119	116
		17.48(4.64)	13.22(6.21)	20.99(8.90)	13.80(8.88)	19.07(7.30)
ワルファリン	125	119		119	114	
	18.96(6.40)	21.68(6.65)		20.52(3.90)	20.55(6.46)	
PT-INR	30mg	126	120	121	120	119
		2.14(0.85)	1.31(0.75)	1.78(0.49)	1.24(0.71)	1.56(0.38)
	45mg	125	121	123	122	117
		2.16(0.93)	1.22(0.19)	2.19(0.73)	1.22(0.30)	1.91(0.68)
	60mg	125	120	118	117	115
		2.08(0.93)	1.25(0.17)	2.62(0.90)	1.27(0.31)	2.43(0.95)
ワルファリン	125	118		119	113	
	2.40(1.48)	2.88(0.96)		2.78(0.79)	2.75(0.73)	
APTT (sec)	30mg	126	120	121	120	119
		40.45(10.78)	34.58(12.88)	40.79(10.25)	33.20(11.16)	37.52(7.27)
	45mg	125	122	123	122	118
		41.76(12.02)	34.68(16.04)	44.46(9.60)	33.15(6.53)	42.58(16.94)
	60mg	125	121	120	119	116
		39.73(9.20)	34.93(15.87)	49.74(21.64)	36.49(22.38)	47.09(18.51)
ワルファリン	125	119		119	114	
	43.05(18.23)	47.81(17.67)		46.19(9.67)	46.71(16.61)	

上段：例数 下段：平均値 (SD)

a：ワルファリン群では服薬と採血のタイミングを規定しなかった。

<バイオマーカー（F<sub>1+2</sub>、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 [thrombin-antithrombin Ⅲ complex : TAT]、及び D-dimer）の測定値の推移及び調整期開始前からの差の推移>

エドキサバン群での D-dimer は、4 週目以降 12 週目まで、開始前検査と比較して明らかな変化は認められなかったものの、12 週目の開始前検査からの変化量は、用量増加に伴って統計学的に有意に低下した（回帰分析、 $P=0.001$ ）。エドキサバン群を開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合、予防的治療を受けていないサブグループの方がエドキサバン投与による低下が明確であった。

エドキサバン群での F<sub>1+2</sub> は、4 週目以降 12 週目まで、開始前検査と比較して高値で推移し、明確な用量反応関係は認められなかった。しかし、エドキサバン群を開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合、予防的治療を受けていないサブグループでは、いずれの用量群でも治療期 4 週目のトラフ時と服薬後 1~3 時間に開始前検査よりも低下し、8 週目のトラフ時及び 12 週目には用量増加に伴って低下する傾向が認められた。

エドキサバン群での TAT は、4 週目以降 12 週目まで、開始前検査と比較して明らかな変化は認められず、開始前のワルファリンによる予防的治療の有無でサブグループ化した場合にも、サブグループ間で大きな違いはなかった。



## バイオマーカーの推移

項目(単位)	投与群	開始前検査	治療期 4 週間目 <sup>a)</sup>		治療期 8 週目	治療期 12 週目
			トラフ	服薬後 1~3h		
F <sub>1+2</sub> (pmol/L)	30mg	126	120	121	120	119
		100.6(74.3)	151.9(62.2)	144.3(73.0)	150.9(63.0)	137.2(58.3)
	45mg	125	122	123	122	118
		120.3(162.2)	138.9(46.5)	125.0(36.2)	145.5(107.7)	123.3(35.6)
	60mg	125	121	120	119	116
		107.3(94.0)	132.0(47.1)	121.2(53.2)	143.5(91.9)	125.6(76.6)
	ワルファリン	125	119		119	114
		95.7(116.3)	63.0(76.4)		58.7(34.3)	58.3(34.8)
TAT (ng/mL)	30mg	126	120	121	120	119
		1.54(2.06)	1.88(1.96)	1.80(3.87)	1.58(0.51)	1.43(0.48)
	45mg	125	122	123	122	118
		1.70(1.49)	2.04(3.11)	1.38(0.49)	2.19(5.44)	1.41(0.58)
	60mg	125	121	120	119	116
		1.78(1.50)	1.52(0.90)	1.31(0.61)	1.56(1.11)	1.41(0.64)
	ワルファリン	125	119		119	114
		1.47(0.86)	1.82(5.43)		1.48(1.59)	1.28(0.48)
D-dimer (μg/mL)	30mg	126	120	121	120	119
		0.241(0.162)	0.259(0.152)	0.236(0.137)	0.254(0.165)	0.247(0.157)
	45mg	125	122	123	122	118
		0.295(0.256)	0.254(0.204)	0.237(0.188)	0.249(0.200)	0.233(0.210)
	60mg	125	121	120	119	116
		0.362(0.575)	0.241(0.209)	0.229(0.198)	0.300(0.469)	0.246(0.259)
	ワルファリン	125	119		119	114
		0.296(0.275)	0.255(0.241)		0.265(0.242)	0.302(0.608)

上段：例数 下段：平均値 (SD)

a：ワルファリン群では服薬と採血のタイミングを規定しなかった。

<外国人データ>

NVAF 患者を対象とした 4 固定用量の安全性の検討を目的とした第 II 相試験 (PRT018、参考試験)

方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、用量比較試験
目的	非弁膜症性心房細動患者を対象に、ワルファリンを対照として、エドキサバンの 4 つの固定用量 (30mg 1 日 1 回、30mg 1 日 2 回、60mg 1 日 1 回、60mg 1 日 2 回) 投与時の安全性を評価する。
対象	スクリーニング時及びベースライン時に心電図異常 (心電図上で不定期な不規則調律及び P 波の欠損を伴う不整脈として記録された AF) が認められる持続性の非弁膜症性心房細動患者 1,146 例 CHADS2 スコアが 2 点以上 (脳卒中のリスクが中等度以上であることを示す)
方法	
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 僧帽弁疾患を有する又は心臓弁手術の既往がある</li> <li>2. 機械弁又は生体弁を使用している</li> <li>3. 抗凝固薬 (ワルファリンのような VKA を含む) が禁忌である</li> <li>4. 遺伝性又は後天性の出血性疾患又は血液凝固障害を有するか、又はその疑いがある</li> <li>5. 出血リスクの高い病態を有する、即ち、頭蓋内出血、眼内出血、脊髄出血、後腹膜出血、又は関節内出血の既往、過去 1 年以内の明らかな消化管出血又は活動性潰瘍、最近受傷した外傷、コントロール不良の高血圧 (血圧が 180/100mmHg を超える)、出血性疾患、著明な血小板減少を有する</li> <li>6. クロピドグレル又はチクロピジンによる治療を継続する必要がある</li> <li>7. 他の可逆的な疾患 (甲状腺中毒症等) に起因した AF</li> </ol>
評価項目	<p>主要評価項目: 大出血発現率、臨床的に重要な出血の発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、基準値上限の 3 倍以上の AST (GOT) 又は ALT (GPT) 異常値の発現率、基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン異常値の発現率、基準値上限の 3 倍以上の AST (GOT) 又は ALT (GPT) かつ基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン異常値の発現率</p> <p>副次評価項目:</p> <p>安全性: 有害事象、出血性イベント、臨床検査値、バイタルサイン、心電図</p> <p>有効性: 重大な心血管系イベント (major adverse cardiovascular event: MACE<sup>a)</sup>) 発現率</p> <p>a: MACE: 虚血性又は出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、心血管死、すべての心疾患による入院</p> <p>注) 出血性イベントの定義は「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照</p>

注) ワルファリンナトリウムは国内未承認。

本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15mg に減量できる。

## 患者背景

		例数 (%)				
		エドキサバン 30mg 1日1回投与群 (n=235)	エドキサバン 30mg 1日2回投与群 (n=244)	エドキサバン 60mg 1日1回投与群 (n=234)	エドキサバン 60mg 1日2回投与群 (n=180)	ワルファリン群 (n=250)
年齢 (歳)	mean (SD)	65.2( 8.3)	64.8( 8.8)	64.9( 9.0)	64.7( 9.0)	66.0( 8.5)
性別	男性	140(59.6)	150(61.5)	155(66.2)	114(63.3)	151(60.4)
	女性	95(40.4)	94(38.5)	79(33.8)	66(36.7)	99(39.6)
地域	米国	20( 8.5)	23( 9.4)	20( 8.5)	12( 6.7)	20( 8.0)
	欧州東部	215(91.5)	221(90.6)	214(91.5)	168(93.3)	230(92.0)
体重 (kg)	mean (SD)	89.0(17.6)	87.8(18.0)	87.8(17.9)	88.6(18.2)	88.1(18.6)
CHADS <sub>2</sub> スコア	2点	148(63.0)	156(63.9)	147(62.8)	113(62.8)	160(64.0)
	3点	49(20.9)	50(20.5)	57(24.4)	44(24.4)	61(24.4)
	4~6点	38(16.2)	38(15.6)	30(12.8)	23(12.8)	29(11.6)
ワルファリンによる 予防的治療	有	76(32.3)	104(42.6)	79(33.8)	60(33.3)	88(35.2)
	無	159(67.7)	140(57.4)	155(66.2)	120(66.7)	162(64.8)
CLCR (mL/min)	mean (SD)	88.4(28.9)	86.6(30.1)	86.3(27.5)	91.8(31.6)	85.3(31.7)

## [主要評価項目]

## 安全性

## a) 大出血、大出血又は臨床的に重要な出血、及び出血性イベントの発現率

大出血発現率は、エドキサバン 30mg 1日1回群で0%、エドキサバン 30mg 1日2回群で2.0%、エドキサバン 60mg 1日1回群で0.4%、エドキサバン 60mg 1日2回群で3.3%、ワルファリン群で0.4%であった。

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン 30mg 1日1回群で3.0%、エドキサバン 30mg 1日2回群で7.8%、エドキサバン 60mg 1日1回群で3.8%、エドキサバン 60mg 1日2回群で10.6% (19/180)、ワルファリン群で3.2%であった。

出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血) の発現率は、エドキサバン 30mg 1日1回群で5.5%、エドキサバン 30mg 1日2回群で12.7%、エドキサバン 60mg 1日1回群で7.3%、エドキサバン 60mg 1日2回群で18.3% (19/180)、ワルファリン群で8.0%であった。

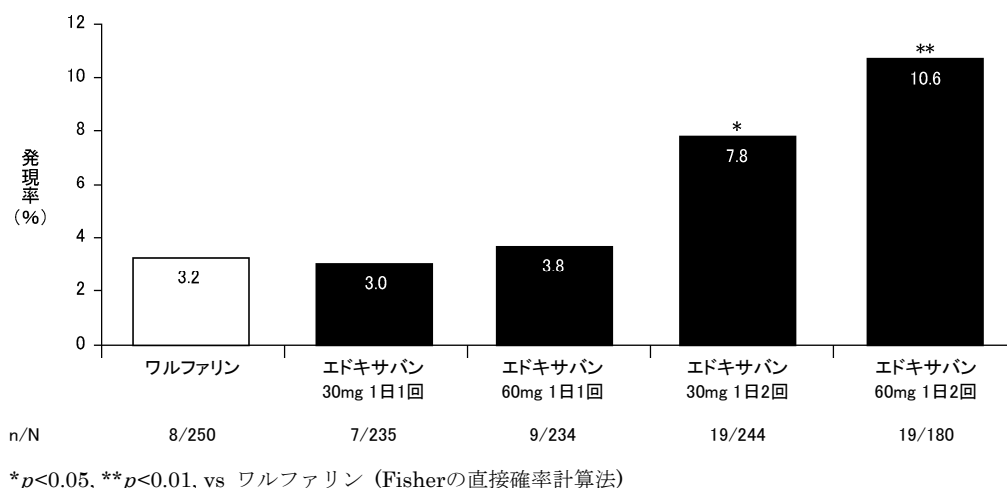
## 出血の発現率

	エドキサバン 30mg 1日1回群 (n=235)	エドキサバン 30mg 1日2回群 (n=244)	エドキサバン 60mg 1日1回群 (n=234)	エドキサバン 60mg 1日2回群 (n=180)	ワルファリン群 (n=250)
大出血の発現例数 (%)	0	5 ( 2.0)	1 ( 0.4)	6 ( 3.3)	1 ( 0.4)
大出血又は 臨床的に重要な出血の 発現例数 (%)	7 ( 3.0)	19 ( 7.8)	9 ( 3.8)	19 (10.6)	8 ( 3.2)
出血性イベントの発現例 数 (%)	13 ( 5.5)	31 (12.7)	17 ( 7.3)	33 (18.3)	20 ( 8.0)

## b) 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン 30mg 1日1回群で3.0%、60mg 1日1回群で3.8%、30mg 1日2回群で7.8%、60mg 1日2回群で10.6%であった。

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（外国人データ）



[副次評価項目]

有効性

重大な心血管系イベント（MACE）の発症

重大な心血管系イベント（MACE）の発現率について、各群で大きな違いは認められなかった。  
例数 (%)

	エドキサバン 30mg 1日1回投与群 (n=235)	エドキサバン 30mg 1日2回投与群 (n=244)	エドキサバン 60mg 1日1回投与群 (n=234)	エドキサバン 60mg 1日2回投与群 (n=180)	ワルファリン群 (n=250)
MACE	4 (1.7)	6 (2.5)	10 (4.3)	2 (1.1)	6 (2.4)
虚血性又は出血性脳卒中	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.1)	4 (1.6)
全身性塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
心血管死	2 (0.9)	4 (1.6)	0	0	2 (0.8)
全ての心疾患による入院	2 (0.9)	2 (0.8)	7 (3.0)	0	1 (0.4)

安全性

副作用発現状況

副作用の発現率は、エドキサバン 30mg 1日1回群で11.1%、エドキサバン 30mg 1日2回群で13.5%、エドキサバン 60mg 1日1回群で11.5%、エドキサバン 60mg 1日2回群で22.2%、ワルファリン群で18.4%であった。

主な副作用発現状況（エドキサバン群もしくはワルファリン群の発現率が2%以上）

	エドキサバン 30mg 1日1回群 (n=235)	エドキサバン 30mg 1日2回群 (n=244)	エドキサバン 60mg 1日1回群 (n=234)	エドキサバン 60mg 1日2回群 (n=180)	ワルファリン群 (n=250)
発現例数 (%)	26 (11.1)	33 (13.5)	27 (11.5)	40 (22.2)	46 (18.4)
副作用の種類	発現例数 (%)				
歯肉出血	1 (0.4)	5 (2.0)	2 (0.9)	4 (2.2)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	4 (2.2)	0
血尿	3 (1.3)	4 (1.6)	3 (1.3)	8 (4.4)	3 (1.2)
鼻出血	6 (2.6)	3 (1.2)	3 (1.3)	7 (3.9)	5 (2.0)

② 心房細動患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験：非劣性検証試験、海外データを含む、U301）<sup>1)</sup>

## 方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	心房細動患者を対象とし、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についてエドキサバンの2つの治療レジメン（60mg 群及び 30mg 群）のワルファリンナトリウムに対する非劣性を検証する。非劣性が検証できた場合には、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群のワルファリンナトリウムに対する優越性を検証する。
対象	過去 12 ヶ月以内に心房細動が確認され、抗凝固療法の適応がある CHADS <sub>2</sub> スコア <sup>a)</sup> 2 点以上の心房細動患者 [有効性評価] 優越性 (ITT 集団) <sup>b)</sup> : 21,105 例 非劣性 (mITT 集団) <sup>c)</sup> : 21,026 例 [安全性評価] 21,026 例 a : CHADS <sub>2</sub> スコア : うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を 2 点とする b : 全患者 c : 試験薬を 1 回以上服薬した全患者
方法	<p>主要評価項目の発現が必要数に到達するまで試験薬の投与を継続する event-driven 試験</p> <p>投与期間：無作為化から試験全体終了時(終了時90日以内)まで</p> <p>d : 用量調整因子：無作為化時の CL<sub>CR</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下、体重 60kg 以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン併用          e : 70 歳以上の日本人患者では、日本国内の心房細動治療（薬物）ガイドラインを参考に、PT-INR : 2.0~2.6 とした</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. その他の可逆性疾患（例えば、甲状腺中毒症、心臓手術又は胸部手術、肺炎、重篤な貧血）に 2 次的な、永久的でない心房細動を有する</li> <li>2. 中等度又は重度の僧帽弁狭窄症、未切除の心房粘液腫、機械弁（生体弁及び/又は弁修復であっても含まれる）を有する          （しかし、心房細動患者で僧帽弁逸脱、僧帽弁逆流、及び大動脈弁のような者は含まれる）</li> <li>3. 手術あるいは処置による左心耳排除の既往を有する</li> <li>4. 心臓内に塊、及び左心室に血栓を有する</li> <li>5. もし薬物的、電子的あるいは手術による治療を計画すれば正常の洞調律に変更することができ、しかもその正常リズムを維持しうるのであれば、抗凝固薬の慢性的投与中止も考慮しうる患者</li> <li>6. 抗凝固薬の禁忌に該当する</li> <li>7. CL<sub>CR</sub>（計算値）&lt; 30mL/min</li> </ol>

V. 治療に関する項目

評価項目	[有効性] 主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症の発現率の複合エンドポイント 副次評価項目：以下の複合エンドポイント ①脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡 ②重大な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE） <sup>f</sup> ③脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡
	[安全性] 主要評価項目：大出血の発現率 副次評価項目：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率など f：MACE：非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡 注) 出血性イベントの定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照

注) エドキサバン群にはワルファリンプラセボ、ワルファリン群にはエドキサバンプラセボが投与されている。ワルファリンナトリウム、ドロネダロンは国内未承認。

本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回 15mg に減量できる。

患者背景 (ITT 集団)

例数 (%)

背景因子	エドキサバン 60mg 群 (n=7,035)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,034)	ワルファリン群 (n=7,036)	
性別	男性	4,366 (62.1)	4,304 (61.2)	4,395 (62.5)
	女性	2,669 (37.9)	2,730 (38.8)	2,641 (37.5)
年齢 (歳)	75 未満	4,187 (59.5)	4,228 (60.1)	4,216 (59.9)
	75 以上	2,848 (40.5)	2,806 (39.9)	2,820 (40.1)
	mean (SD)	70.6 ( 9.51)	70.6 (9.30)	70.5 ( 9.44)
地域	北米	1,559 (22.2)	1,560 (22.2)	1,562 (22.2)
	中南米	886 (12.6)	887 (12.6)	888 (12.6)
	西欧	1,079 (15.3)	1,079 (15.3)	1,078 (15.3)
	東欧	2,383 (33.9)	2,380 (33.8)	2,381 (33.8)
	アジア/太平洋地域 (日本以外)、アフリカ	792 (11.3)	791 (11.2)	790 (11.2)
	日本	336 ( 4.8)	337 (4.8)	337 ( 4.8)
体重 (kg)	mean (SD)	84.1 (20.40)	83.9 (20.10)	83.7 (20.10)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 未満	70 ( 1.0)	42 ( 0.6)	51 ( 0.7)
	30 以上 50 以下	1,287 (18.3)	1,274 (18.1)	1,297 (18.4)
	50 超 80 未満	2,985 (42.4)	3,034 (43.1)	3,030 (43.1)
	80 以上	2,612 (37.1)	2,611 (37.1)	2,595 (36.9)
	mean (SD)	76.5 (31.42)	76.3 (31.32)	76.1 (31.18)
心房細動の病型 <sup>a)</sup>	発作性	1,753 (24.9)	1,835 (26.1)	1,778 (25.3)
	持続性	1,649 (23.4)	1,588 (22.6)	1,631 (23.2)
	永続性	3,631 (51.6)	3,609 (51.3)	3,625 (51.5)
無作為化時に用量調整因子あり	CL <sub>CR</sub> 50mL/min 以下	1,784 (25.4)	1,785 (25.4)	1,787 (25.4)
	体重 60kg 以下	1,357 (19.3)	1,316 (18.7)	1,348 (19.2)
	体重 60kg 以下	684 ( 9.7)	696 ( 9.9)	700 ( 9.9)
	ベラパミル又はキニジンの併用	258 ( 3.7)	260 ( 3.7)	243 ( 3.5)
CHADS <sub>2</sub> スコア	2~3	5,417 (77.0)	5,464 (77.7)	5,440 (77.3)
	4~6	1,613 (22.9)	1,564 (22.2)	1,591 (22.6)
	mean (SD)	2.8 (0.97)	2.8 (0.97)	2.8 (0.98)
ビタミン K 拮抗薬治療歴あり <sup>b)</sup>	4,140 (58.8)	4,163 (59.2)	4,138 (58.8)	
脳卒中/一過性虚血発作歴の既往あり	1,976 (28.1)	2,006 (28.5)	1,991 (28.3)	
高血圧の合併あり	6,591 (93.7)	6,575 (93.5)	6,588 (93.6)	
糖尿病の合併あり	2,559 (36.4)	2,544 (36.2)	2,521 (35.8)	
うっ血性心不全の合併あり	4,097 (58.2)	3,979 (56.6)	4,048 (57.5)	

a：エドキサバン 60mg 群は n=7,033、エドキサバン 30mg 群は n=7,032、ワルファリン群は n=7,034

b：エドキサバン 30mg 群は n=7,033

## 観察期間 (mITT 集団)

観察期間	エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
mean (SD)	999.6 (249.94) 日	1002.4 (243.66) 日	993.9 (254.15) 日
中央値	1023.0 日 (2.8 年)	1023.0 日 (2.8 年)	1021.0 日 (2.8 年)

## 結果

## 有効性

## [主要評価項目]

## a) 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率 (mITT 集団) (非劣性の検証: 有意水準両側 2.5%)

mITT 集団の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 1.18%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 1.61%、ワルファリン群で 1.50%であった。ワルファリン群に対するハザード比の 97.5%信頼区間\*の上限は、エドキサバン 60mg 群で 0.99、エドキサバン 30mg 群で 1.31 と、いずれも非劣性限界値 1.38 を下回り、ワルファリン群に対する非劣性が検証された [Cox 比例ハザードモデル]。

## 脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比 (mITT 集団)

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
脳卒中/全身性塞栓症			
年間発現率 (例数)	1.18%/年 (182 例)	1.61%/年 (253 例)	1.50%/年 (232 例)
ハザード比 [97.5%信頼区間]	0.79 <sup>a)</sup> [0.63, 0.99]	1.07 <sup>a)</sup> [0.87, 1.31]	—
虚血性脳卒中			
年間発現率 (例数)	0.87%/年 (135 例)	1.43%/年 (226 例)	0.93%/年 (144 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.94 [0.75, 1.19]	1.54 [1.25, 1.90]	—
出血性脳卒中			
年間発現率 (例数)	0.26%/年 (40 例)	0.11%/年 (18 例)	0.49%/年 (76 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.53 [0.36, 0.78]	0.23 [0.14, 0.39]	—
全身性塞栓症			
年間発現率 (例数)	0.05%/年 (8 例)	0.07%/年 (11 例)	0.08%/年 (13 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.26, 1.50]	0.83 [0.37, 1.85]	—

a: 非劣性限界値: 1.38

\*: 信頼区間 97.5%: エドキサバン 60mg 群とエドキサバン 30mg 群を、それぞれワルファリン群と比較することから、試験全体での第 1 種の過誤  $\alpha$  が 0.05 となるよう、有意水準は  $\alpha=0.05/2=0.025$  とした。

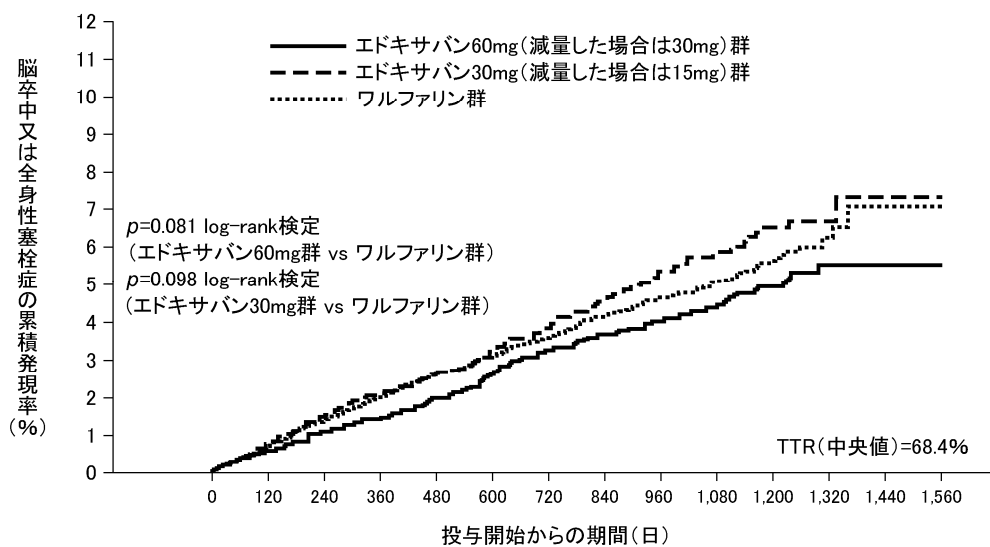
## b) 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率 (ITT 集団) (優越性の検証: 有意水準両側 1%)

ITT 集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 1.57%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 2.04%、ワルファリン群で 1.80%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 60mg 群で 0.87 (99%信頼区間\*: 0.71, 1.07)、エドキサバン 30mg 群で 1.13 (99%信頼区間: 0.93, 1.37) であり、優越性は認められなかった。

脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率及びハザード比 (ITT 集団)

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,035)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,034)	ワルファリン群 (n=7,036)
脳卒中/全身性塞栓症			
イベント数	296	383	337
年間発現率 (%/年)	1.57	2.04	1.80
ハザード比 [99%信頼区間]	0.87 [0.71, 1.07]	1.13 [0.93, 1.37]	—

脳卒中又は全身性塞栓症の発現率 Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



	No. at Risk														
エドキサバン60mg(減量した場合は30mg)群	7,035	6,895	6,767	6,656	6,556	6,426	6,302	5,615	4,258	2,683	1,258	359	65	0	
エドキサバン30mg(減量した場合は15mg)群	7,034	6,876	6,754	6,639	6,533	6,411	6,293	5,551	4,219	2,652	1,222	336	55	0	
ワルファリン群	7,036	6,879	6,748	6,618	6,485	6,363	6,244	5,523	4,167	2,632	1,243	353	60	0	

\* : 信頼区間 99% : エドキサバン 60mg 群とワルファリン群との比較のみとし、本試験がエドキサバンの有効性のワルファリンに対する優越性を検証する唯一の試験であることから、有意水準は 0.01 とした。



## 脳卒中又は全身性塞栓症発現の内訳 (ITT 集団)

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,035)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,034)	ワルファリン群 (n=7,036)
<b>脳卒中</b>			
年間発現率 (例数)	1.49%/年 (281 例)	1.91%/年 (360 例)	1.69%/年 (317 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.88 [0.75, 1.03]	1.13 [0.97, 1.31]	—
<b>全身性塞栓症</b>			
年間発現率 (例数)	0.08%/年 (15 例)	0.15%/年 (29 例)	0.12%/年 (23 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.65 [0.34, 1.24]	1.24 [0.72, 2.15]	—
<b>虚血性脳卒中</b>			
年間発現率 (例数)	1.25%/年 (236 例)	1.77%/年 (333 例)	1.25%/年 (235 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	1.00 [0.83, 1.19]	1.41 [1.19, 1.67]	—
<b>出血性脳卒中</b>			
年間発現率 (例数)	0.26%/年 (49 例)	0.16%/年 (30 例)	0.47%/年 (90 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.54 [0.38, 0.77]	0.33 [0.22, 0.50]	—

## [副次評価項目]

## c) 脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡及び重大な心血管系イベント (MACE) の発症 (ITT 集団)

ITT 集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 3.85%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 4.23%、ワルファリン群で 4.43%であった。また、MACE のエドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群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。

## 脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡の発現率 (ITT 集団)

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,035)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,034)	ワルファリン群 (n=7,036)
脳卒中又は全身性塞栓症もしくは 心血管系疾患による死亡の年間発現率 (例数)	3.85%/年 (728 例)	4.23%/年 (796 例)	4.43%/年 (831 例)
ハザード比 [99%信頼区間]	0.87 [0.76, 0.99]	0.95 [0.84, 1.08]	—
心血管系疾患による死亡の年間発現率 (例数)	2.74%/年 (530 例)	2.71%/年 (527 例)	3.17%/年 (611 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.86 [0.77, 0.97]	0.85 [0.76, 0.96]	—
非致死性心筋梗塞の年間発現率 (例数)	0.62%/年 (117 例)	0.78%/年 (148 例)	0.66%/年 (125 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.93 [0.72, 1.20]	1.18 [0.93, 1.49]	—
MACE の年間発現率 (例数)	4.41%/年 (827 例)	4.90%/年 (913 例)	4.98%/年 (926 例)
ハザード比 [99%信頼区間]	0.89 [0.78, 1.00]	0.98 [0.87, 1.11]	—

## d) 脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡（ITT 集団）

ITT 集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症、もしくはすべての死亡のエドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群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。

ITT 日本人集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡の年間発現率は、エドキサバン 30mg 群 3.26%、エドキサバン 60mg 群 3.12%、ワルファリン群 3.20%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 30mg 群 1.02、エドキサバン 60mg 群 0.97 であった。

## 脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡の発現率（ITT 集団）

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,035)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,034)	ワルファリン群 (n=7,036)
脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡の年間発現率 (例数)	5.01%/年 (949 例)	5.23%/年 (985 例)	5.57%/年 (1,046 例)
ハザード比 [99%信頼区間]	0.90 [0.80, 1.01]	0.94 [0.84, 1.05]	—
全死亡の年間発現率 (例数)	3.99%/年 (773 例)	3.80%/年 (737 例)	4.35%/年 (839 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.92 [0.83, 1.01]	0.87 [0.79, 0.96]	—

## 安全性

## [主要評価項目]

## a) 大出血の発現率（安全性解析対象集団）

大出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 2.75%、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 1.61%、ワルファリン群で 3.43%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 60mg 群で 0.80（95%信頼区間：0.71, 0.91）、エドキサバン 30mg 群で 0.47（95%信頼区間：0.41, 0.55）であった。

大出血のうち頭蓋内出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg 群で 0.39%、エドキサバン 30mg 群で 0.26%、ワルファリン群で 0.85%であった。

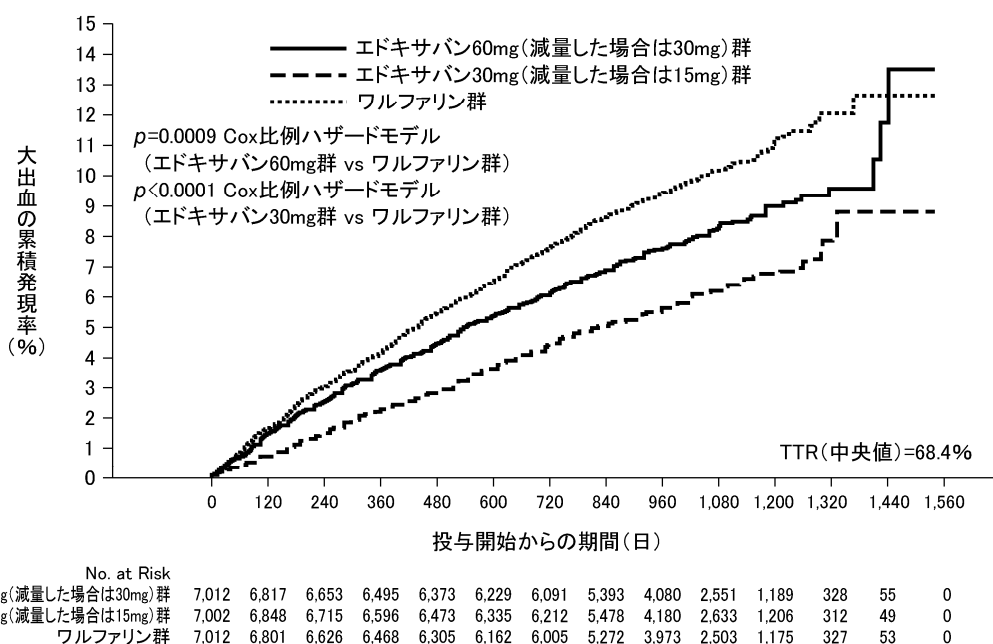
大出血のうち致死的な出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg 群で 0.21%、エドキサバン 30mg 群で 0.13%、ワルファリン群で 0.38%であった。致死的な出血のうち頭蓋内で発現したものの年間発現率は、エドキサバン 60mg 群で 0.15%、エドキサバン 30mg 群で 0.08%、ワルファリン群で 0.27%であった。致死的な出血のうち非頭蓋内で発現したものの年間発現率は、エドキサバン 60mg 群で 0.05%、エドキサバン 30mg 群で 0.06%、ワルファリン群で 0.11%であった。

大出血のうち生命を脅かす出血（インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血）の年間発現率は、エドキサバン 60mg 群で 0.40%、エドキサバン 30mg 群で 0.25%、ワルファリン群で 0.78%であった。

## 大出血の発現率（安全性解析対象集団）

		エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
大出血全体	大出血の年間発現率 (例数)	2.75%/年 (418 例)	1.61%/年 (254 例)	3.43%/年 (524 例)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.80 [0.71, 0.91]	0.47 [0.41, 0.55]	—
頭蓋内	大出血の年間発現率 (例数)	0.39%/年 (61 例)	0.26%/年 (41 例)	0.85%/年 (132 例)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.47 [0.34, 0.63]	0.30 [0.22, 0.43]	—

## 大出血の発現率 Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団）



## [副次評価項目]

## b) 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（安全性解析対象集団）

大出血又は臨床的に重要な出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 11.10%、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 7.97%、ワルファリン群で 13.02%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 0.86（95%信頼区間：0.80, 0.92）、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 0.62（95%信頼区間：0.58, 0.67）であった。

## 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（安全性解析対象集団）

		エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
大出血又は臨床的に重要な出血の年間 発現率 (例数)		11.10%/年 (1,528 例)	7.97%/年 (1,161 例)	13.02%/年 (1,761 例)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.86 [0.80, 0.92]	0.62 [0.58, 0.67]	—

c) すべての出血性イベントの発現率（安全性解析対象集団）

すべての出血性イベントの年間発現率は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 14.15%、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 10.68%、ワルファリン群で 16.40%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 0.87（95%信頼区間：0.82, 0.92）、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 0.66（95%信頼区間：0.62, 0.71）であった。

すべての出血性イベントの発現率（安全性解析対象集団）

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
すべての出血性イベントの年間発現率 (例数)	14.15%/年 (1,865 例)	10.68%/年 (1,499 例)	16.40%/年 (2,114 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.82, 0.92]	0.66 [0.62, 0.71]	—

d) 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

副作用の発現率は、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 28.9%（2,024/7,012 例）、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 24.8%（1,733/7,002 例）、及びワルファリン群 32.7%（2,296/7,012 例）であった。

主な副作用発現状況（エドキサバン 60mg 群、30mg 群もしくはワルファリン群の発現率が 1%以上）

	エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
発現例数 (%)	2,024 (28.9)	1,733 (24.8)	2,296 (32.7)
発現件数	3,320	2,699	3,900
副作用の種類	発現例数 (%)		
貧血	110 ( 1.6)	66 ( 0.9)	64 ( 0.9)
特発性血腫	65 ( 0.9)	53 ( 0.8)	153 ( 2.2)
結膜出血	57 ( 0.8)	57 ( 0.8)	132 ( 1.9)
鼻出血	434 ( 6.2)	349 ( 5.0)	418 ( 6.0)
歯肉出血	101 ( 1.4)	58 ( 0.8)	92 ( 1.3)
胃腸出血	78 ( 1.1)	42 ( 0.6)	57 ( 0.8)
直腸出血	72 ( 1.0)	50 ( 0.7)	51 ( 0.7)
斑状出血	75 ( 1.1)	62 ( 0.9)	159 ( 2.3)
血尿	247 ( 3.5)	194 ( 2.8)	286 ( 4.1)
INR 増加	15 ( 0.2)	15 ( 0.2)	172 ( 2.5)
挫傷	149 ( 2.1)	122 ( 1.7)	233 ( 3.3)
外傷性血腫	78 ( 1.1)	59 ( 0.8)	150 ( 2.1)

MedDRA/J V. 14.1

## &lt;参考&gt;サブグループ解析 (有効性)

患者背景別の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率とハザード比 (mITT 集団 on-treatment 期間)

			エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
無作為化時の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 未満	年間発現率	3.31%/年 (2 例)	5.19%/年 (2 例)	1.83%/年 (1 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	—	—
	30 以上 50 以下	年間発現率	1.72%/年 (43 例)	2.32%/年 (58 例)	1.97%/年 (49 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.88 [0.58, 1.32]	1.18 [0.81, 1.73]	—
	50 超 80 未満	年間発現率	1.07%/年 (71 例)	1.67%/年 (116 例)	2.00%/年 (135 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.53 [0.40, 0.70]	0.82 [0.64, 1.06]	—
	80 以上	年間発現率	1.06%/年 (66 例)	1.23%/年 (77 例)	0.76%/年 (47 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	1.41 [0.97, 2.06]	1.64 [1.14, 2.36]	—
無作為化時の 体重 (kg)	60 以下	年間発現率	2.06%/年 (27 例)	2.65%/年 (37 例)	2.41%/年 (32 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.52, 1.44]	1.11 [0.69, 1.78]	—
	60 超	年間発現率	1.10%/年 (155 例)	1.50%/年 (216 例)	1.41%/年 (200 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.78 [0.63, 0.96]	1.07 [0.88, 1.29]	—
無作為化時の 年齢 (歳)	75 未満	年間発現率	1.10%/年 (107 例)	1.46%/年 (144 例)	1.19%/年 (117 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.92 [0.71, 1.20]	1.21 [0.95, 1.55]	—
	75 以上	年間発現率	1.31%/年 (75 例)	1.85%/年 (109 例)	2.02%/年 (115 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.65 [0.49, 0.87]	0.92 [0.71, 1.20]	—
試験期間中の アスピリン併 用	無	年間発現率	0.91%/年 (90 例)	1.25%/年 (125 例)	1.08%/年 (108 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.84 [0.64, 1.12]	1.17 [0.90, 1.51]	—
	有	年間発現率	1.67%/年 (92 例)	2.23%/年 (128 例)	2.25%/年 (124 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.74 [0.57, 0.97]	0.98 [0.77, 1.25]	—
無作為化時の ベラパミル又 はキニジンの 併用	無	年間発現率	1.15%/年 (172 例)	1.56%/年 (237 例)	1.53%/年 (229 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.76 [0.62, 0.92]	1.02 [0.85, 1.22]	—
	有	年間発現率	1.83%/年 (10 例)	3.02%/年 (16 例)	0.58%/年 (3 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	—	—

1 群の発現件数が 5 件未満ではハザード比の算出はしていない

<参考>サブグループ解析（安全性）

患者背景別の大出血の発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）

			エドキサバン 60mg 群 (n=7,012)	エドキサバン 30mg 群 (n=7,002)	ワルファリン群 (n=7,012)
無作為化時の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 未満	年間発現率	6.76%/年 (4 例)	0.00%/年 (0 例)	9.29%/年 (5 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	—	—
	30 以上 50 以下	年間発現率	3.91%/年 (96 例)	2.01%/年 (50 例)	5.23%/年 (128 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.75 [0.58, 0.98]	0.38 [0.28, 0.53]	—
	50 超 80 未満	年間発現率	3.20%/年 (209 例)	1.95%/年 (135 例)	3.55%/年 (237 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.90 [0.75, 1.08]	0.55 [0.45, 0.68]	—
	80 以上	年間発現率	1.77%/年 (109 例)	1.10%/年 (69 例)	2.52%/年 (154 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.71 [0.55, 0.90]	0.44 [0.33, 0.58]	—
無作為化時の 体重 (kg)	60 以下	年間発現率	3.18%/年 (41 例)	0.92%/年 (13 例)	4.51%/年 (59 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.71 [0.48, 1.06]	0.21 [0.11, 0.38]	—
	60 超	年間発現率	2.71%/年 (377 例)	1.68%/年 (241 例)	3.33%/年 (465 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.82 [0.71, 0.93]	0.51 [0.43, 0.59]	—
無作為化時の 年齢 (歳)	75 未満	年間発現率	2.02%/年 (194 例)	1.23%/年 (121 例)	2.62%/年 (254 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.77 [0.64, 0.93]	0.47 [0.38, 0.58]	—
	75 以上	年間発現率	4.01%/年 (224 例)	2.26%/年 (133 例)	4.83%/年 (270 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.83 [0.70, 0.99]	0.47 [0.38, 0.58]	—
試験期間中の アスピリン併 用	無	年間発現率	2.13%/年 (209 例)	1.24%/年 (124 例)	2.60%/年 (257 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.82 [0.69, 0.99]	0.48 [0.39, 0.59]	—
	有	年間発現率	3.87%/年 (209 例)	2.27%/年 (130 例)	4.95%/年 (267 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.78 [0.65, 0.94]	0.46 [0.37, 0.57]	—
無作為化時の ベラパミル又 はキニジンの 併用	無	年間発現率	2.75%/年 (403 例)	1.64%/年 (250 例)	3.44%/年 (508 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.80 [0.70, 0.91]	0.48 [0.41, 0.56]	—
	有	年間発現率	2.84%/年 (15 例)	0.75%/年 (4 例)	3.21%/年 (16 例)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.43, 1.77]	—	—

1 群の発現件数が 5 件未満ではハザード比の算出はしていない

③ 心房細動患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験：非劣性検証試験）〔日本人集団〕<sup>1)</sup>

方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	心房細動患者を対象とし、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果についてエドキサバンの2つの治療レジメン（60mg 群及び30mg 群）のワルファリンナトリウムに対する非劣性を検証する。非劣性が検証できた場合には、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群のワルファリンナトリウムに対する優越性を検証する。
対象	過去 12 ヶ月以内に心房細動が確認され、抗凝固療法の適応がある CHADS <sub>2</sub> スコア <sup>a)</sup> 2 点以上の心房細動患者 [有効性評価] 優越性 (ITT 集団) <sup>b)</sup> : 1,010 例 非劣性 (mITT 集団) <sup>c)</sup> : 1,010 例 [安全性評価] 1,010 例 a: CHADS <sub>2</sub> スコア: うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を 2 点とする b: 全患者 c: 治験薬を 1 回以上服薬した全患者
方法	<p>主要評価項目の発現が必要数に到達するまで治験薬の投与を継続する event-driven 試験</p> <p>投与期間: 無作為化から試験全体終了時(終了時90日以内)まで</p> <p>d: 用量調整因子: 無作為化時の CL<sub>CR</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下、体重 60kg 以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン併用          e: 70 歳以上の日本人患者では、日本国内の心房細動治療(薬物)ガイドラインを参考に、PT-INR: 2.0~2.6 とした</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. その他の可逆性疾患（例えば、甲状腺中毒症、心臓手術又は胸部手術、肺炎、重篤な貧血）に 2 次的な、永久的でない心房細動を有する</li> <li>2. 中等度又は重度の僧帽弁狭窄症、未切除の心房粘液腫、機械弁（生体弁及び/又は弁修復であっても含まれる）を有する（しかし、心房細動患者で僧帽弁逸脱、僧帽弁逆流、及び大動脈弁のような者は含まれる）</li> <li>3. 手術あるいは処置による左心耳排除の既往を有する</li> <li>4. 心臓内に塊、及び左心室に血栓を有する</li> <li>5. もし薬物的、電子的あるいは手術による治療を計画すれば正常の洞調律に変更することができ、しかもその正常リズムを維持しうるのであれば、抗凝固薬の慢性的投与中止も考慮しうる患者</li> <li>6. 抗凝固薬の禁忌に該当する</li> <li>7. CL<sub>CR</sub>（計算値）&lt; 30mL/min</li> </ol>
評価項目	<p>[有効性]</p> <p>主要評価項目: 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率の複合エンドポイント          副次評価項目: 以下の複合エンドポイント          ①脳卒中又は全身性塞栓症もしくは心血管系疾患による死亡          ②重大な心血管系イベント (major adverse cardiovascular event: MACE)<sup>d)</sup>          ③脳卒中又は全身性塞栓症もしくはすべての死亡</p> <p>[安全性]</p> <p>主要評価項目: 大出血の発現率          副次評価項目: 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率など          f: MACE: 非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡          注) 出血性イベントの定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照</p>

注) エドキサバン群にはワルファリンプラセボ、ワルファリン群にはエドキサバンプラセボが投与されている。ワルファリンナトリウム、ドロネダロンは国内未承認

## V. 治療に関する項目

本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回 15mg に減量できる。

### 患者背景 (mITT 集団/日本人)

		例数 (%)		
背景因子		エドキサバン 60mg 群 (n=336)	エドキサバン 30mg 群 (n=337)	ワルファリン群 (n=337)
性別	男性	269 (80.1)	258 (76.6)	263 (78.0)
	女性	67 (19.9)	79 (23.4)	74 (22.0)
年齢 (歳)	75 未満	196 (58.3)	203 (60.2)	212 (62.9)
	75 以上	140 (41.7)	134 (39.8)	125 (37.1)
	mean (SD)	70.8 ( 8.66)	70.9 ( 8.03)	70.4 ( 8.05)
体重 (kg)	mean (SD)	66.1 (13.48)	65.4 (12.33)	65.5 (12.39)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 未満	5 ( 1.5)	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)
	30 以上 50 以下	106 (31.5)	111 (32.9)	102 (30.3)
	50 超 80 未満	178 (53.0)	180 (53.4)	184 (54.6)
	80 以上	47 (14.0)	45 (13.4)	49 (14.5)
	mean (SD)	61.1 (21.16)	60.2 (19.37)	60.8 (18.47)
心房細動の病型	発作性	56 (16.7)	74 (22.0)	66 (19.6)
	持続性	82 (24.4)	65 (19.3)	55 (16.3)
	永続性	198 (58.9)	198 (58.8)	216 (64.1)
無作為化時の 用量調整因子	あり	171 (50.9)	172 (51.0)	172 (51.0)
	CL <sub>CR</sub> 50mL/min 以下	111 (33.0)	112 (33.2)	104 (30.9)
	体重 60kg 以下	113 (33.6)	113 (33.5)	111 (32.9)
	ベラパミル又はキニジンの併用	38 (11.3)	35 (10.4)	39 (11.6)
CHADS <sub>2</sub> スコア	2~3	256 (76.2)	258 (76.6)	265 (78.6)
	4~6	80 (23.8)	78 (23.1)	72 (21.4)
	mean (SD)	2.9 ( 0.99)	2.8 ( 0.96)	2.8 ( 0.94)
ビタミン K 拮抗薬治療歴あり		268 (79.8)	269 (79.8)	292 (86.6)
脳卒中／一過性虚血発作歴の既往あり		135 (40.2)	142 (42.1)	126 (37.4)
高血圧の合併あり		275 (81.8)	279 (82.8)	287 (85.2)
糖尿病の合併あり		120 (35.7)	113 (33.5)	128 (38.0)
うっ血性心不全の合併あり		154 (45.8)	150 (44.5)	157 (46.6)

### 観察期間 (mITT 集団/日本人)

	例数 (%)		
観察期間	エドキサバン 60mg 群 (n=336)	エドキサバン 30mg 群 (n=337)	ワルファリン群 (n=337)
mean (SD)	1,034.9 (197.07) 日	1,037.6 (188.79) 日	1,036.7 (195.34) 日
中央値	1,077.0 日 (3.0 年)	1,078.0 日 (3.0 年)	1,078.0 日 (3.0 年)



## 有効性

## [主要評価項目]

## a) 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率 (mITT 集団/日本人) (非劣性の検証)

日本人 mITT 集団の on-treatment 期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 1.47%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 2.24%、ワルファリン群で 1.56%であった。ワルファリン群に対するハザード比の点推定値は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 0.95、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 1.46 であった。

## 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率 (mITT 集団/日本人)

	エドキサバン 60mg 群 (n=336)	エドキサバン 30mg 群 (n=337)	ワルファリン群 (n=337)
脳卒中/全身性塞栓症			
年間発現率 (例数)	1.47%/年 (12 例)	2.24%/年 (18 例)	1.56%/年 (13 例)
ハザード比 [97.5%信頼区間]	0.95 <sup>a)</sup> [0.39, 2.34]	1.46 <sup>a)</sup> [0.65, 3.31]	—

a : 非劣性限界値 : 1.38

## 安全性

## [主要評価項目]

## a) 大出血の発現率 (安全性解析対象集団/日本人)

日本人集団での大出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 3.38%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 1.74%、ワルファリン群で 4.03%であった。ワルファリン群に対するハザード比は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 0.84 [95%信頼区間 : 0.51, 1.40]、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 0.44 [95%信頼区間 : 0.24, 0.82] であった。

日本人集団での大出血のうち頭蓋内出血の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 0.61%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 0.24%、ワルファリン群で 1.55%であった。

日本人集団での大出血のうち生命を脅かす出血 (インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血) の年間発現率は、エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群で 0.73%、エドキサバン 30mg (減量した場合は 15mg) 群で 0.24%、ワルファリン群で 1.43%であった。

## 大出血の発現率 (安全性解析対象集団/日本人)

		エドキサバン 60mg 群 (n=336)	エドキサバン 30mg 群 (n=337)	ワルファリン群 (n=337)
大出血全体	大出血の年間発現率 (例数)	3.38%/年 (27 例)	1.74%/年 (14 例)	4.03%/年 (33 例)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.84 [0.51, 1.40]	0.44 [0.24, 0.82]	—
頭蓋内	大出血の年間発現率 (例数)	0.61%/年 (5 例)	0.24%/年 (2 例)	1.55%/年 (13 例)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.39 [0.14, 1.09]	—	—

1 群の発現件数が 5 件未満ではハザード比の算出はしていない

## b) 副作用発現状況（安全性解析対象集団／日本人）

副作用の発現率はエドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群で 49.7%（167/336 例）、エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群で 40.9%（138/337 例）、及びワルファリン群で 54.9%（185/337 例）であった。

## 主な副作用発現状況（エドキサバン 60mg 群、30mg 群もしくはワルファリン群の発現率が 1%以上）

	エドキサバン 60mg 群 (n=336)	エドキサバン 30mg 群 (n=337)	ワルファリン群 (n=337)
発現例数 (%)	167 (49.7)	138 (40.9)	185 (54.9)
発現件数	288	211	356
副作用の種類	発現例数 (%)		
貧血	6 ( 1.8)	4 ( 1.2)	5 ( 1.5)
特発性血腫	2 ( 0.6)	0	6 ( 1.8)
糖尿病	2 ( 0.6)	5 ( 1.5)	1 ( 0.3)
くも膜下出血	1 ( 0.3)	0	4 ( 1.2)
結膜出血	11 ( 3.3)	9 ( 2.7)	24 ( 7.1)
網膜出血	3 ( 0.9)	1 ( 0.3)	5 ( 1.5)
鼻出血	29 ( 8.6)	33 ( 9.8)	39 (11.6)
喀血	7 ( 2.1)	4 ( 1.2)	10 ( 3.0)
歯肉出血	10 ( 3.0)	6 ( 1.8)	9 ( 2.7)
痔出血	8 ( 2.4)	4 ( 1.2)	3 ( 0.9)
メレナ	4 ( 1.2)	1 ( 0.3)	3 ( 0.9)
胃腸出血	3 ( 0.9)	6 ( 1.8)	3 ( 0.9)
肝機能異常	1 ( 0.3)	4 ( 1.2)	2 ( 0.6)
皮下出血	14 ( 4.2)	13 ( 3.9)	34 (10.1)
皮膚出血	4 ( 1.2)	0	4 ( 1.2)
血尿	19 ( 5.7)	14 ( 4.2)	11 ( 3.3)
末梢性浮腫	4 ( 1.2)	1 ( 0.3)	4 ( 1.2)
便潜血	11 ( 3.3)	6 ( 1.8)	8 ( 2.4)
便潜血陽性	8 ( 2.4)	9 ( 2.7)	6 ( 1.8)
INR 増加	5 ( 1.5)	3 ( 0.9)	10 ( 3.0)
尿中血陽性	3 ( 0.9)	5 ( 1.5)	4 ( 1.2)
ヘモグロビン減少	0	0	4 ( 1.2)
外傷性出血	14 ( 4.2)	8 ( 2.4)	22 ( 6.5)
外傷性血腫	6 ( 1.8)	2 ( 0.6)	10 ( 3.0)
挫傷	2 ( 0.6)	0	5 ( 1.5)
硬膜下血腫	1 ( 0.3)	0	4 ( 1.2)

MedDRA/J V. 14.1

④ 心房細動患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験：海外データを含む）〔治験薬投与終了後のワルファリンへの切り替え〕<sup>1,10)</sup>

方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	心房細動患者を対象とした、国際共同第Ⅲ相試験（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）の試験終了後、エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群もしくはエドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群からワルファリンナトリウムに切り替えた患者における切り替えから 30 日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率を比較する。
対象	過去 12 ヶ月以内に心房細動が確認され、抗凝固療法の適応がある CHADS <sub>2</sub> スコア <sup>a)</sup> 2 点以上の心房細動患者 a：CHADS <sub>2</sub> スコア：うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を 2 点とする
方法	<p>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ナトリウムとエドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）を 1 日 1 回併用してエドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群からワルファリンナトリウムへ切り替えた。</p> <p>投与期間：無作為化から試験全体終了時（終了時90日以内）まで</p> <p>エドキサバン60mg（減量した場合は30mg）群 エドキサバン60mg1日1回経口投与 用量調整因子<sup>b)</sup>を有する患者は エドキサバン30mg1日1回経口投与</p> <p>エドキサバン30mg（減量した場合は15mg）群 エドキサバン30mg1日1回経口投与 用量調整因子<sup>b)</sup>を有する患者は エドキサバン15mg1日1回経口投与</p> <p>ワルファリン群 ワルファリンナトリウム (PT-INR:2.0~3.0)<sup>c)</sup>1日1回経口投与</p> <p>ワルファリンナトリウムとエドキサバン30mg（減量した場合は15mg）を1日1回併用（PT-INR≥2.0で安定するまで）</p> <p>ワルファリンナトリウムとエドキサバン30mg（減量した場合は15mg）を1日1回併用（PT-INR≥2.0で安定するまで）</p> <p>ワルファリンナトリウムに切り替え</p> <p>ワルファリンナトリウムに切り替え</p> <p>b：用量調整因子：CL<sub>CR</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下、体重 60kg 以下、ベラパミル、キニジン又はドロネダロンの併用 c：70 歳以上の日本人患者では、日本国内の心房細動治療（薬物）ガイドラインを参考に、PT-INR：2.0~2.6 とした 注) 出血性イベントの定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照</p>

注) エドキサバン群にはワルファリンプラセボ、ワルファリン群にはエドキサバンプラセボが投与されている。ワルファリンナトリウム、ドロネダロンは国内未承認。

本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15mg に減量できる。

治験薬投与終了後の他の抗凝固薬への切り替え

切り替えから 30 日間の脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、ワルファリン群と同程度であった。

脳卒中又は全身性塞栓症並びに大出血の年間発現率

	エドキサバン 60mg 群 (n=4,526)	エドキサバン 30mg 群 (n=4,613)	ワルファリン群 (n=4,503)
脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率 (例数)	1.89%/年 (7 例)	1.85%/年 (7 例)	1.90%/年 (7 例)
大出血の年間発現率 (例数)	2.69%/年 (10 例)	4.76%/年 (18 例)	2.98%/年 (11 例)

⑤ 高齢非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (ELDERCARE-AF 試験：優越性検証試験、J316) <sup>11)</sup>

方法

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
目的	出血への懸念から既存の経口抗凝固薬の承認用法及び用量での投与が困難な 80 歳以上の高齢の非弁膜症性心房細動患者を対象に、エドキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討する。脳卒中及び全身性塞栓症の複合エンドポイントを有効性の主要評価項目として、プラセボ群に対する優越性を検証する。
対象	<p>80 歳以上の高齢の非弁膜症性心房細動患者 984 例                      [有効性評価] 984 例 (ITT 集団)、[安全性評価] 982 例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CHADS<sub>2</sub> スコア：2 点以上</li> <li>・ 既存の経口抗凝固薬の承認用法及び用量<sup>a)</sup>の投与が困難、かつ以下の 5 つの出血リスクを 1 つ以上有する患者</li> </ul> <p>①高度腎機能障害 (CLcr [mL/min]：15 以上 30 未満<sup>b)</sup>) を有する患者                      ②重要部位での出血の既往のある患者 (頭蓋内出血、眼内出血、消化管出血など)                      ③低体重 (45kg 以下) の患者                      ④酸性 NSAIDs を連用している患者                      ⑤抗血小板薬 1 剤を使用している患者<sup>c)</sup></p> <p>a：ワルファリンは PT-INR1.6～2.6 にコントロール、ダビガトラン 110mg 1 日 2 回、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回、アピキサバン 2.5mg 1 日 2 回又はエドキサバン 30mg 1 日 1 回、b：Cockcroft-Gault 式で算出、c：心原性脳塞栓症発症予防を目的とした投与を除く</p>
投与方法	<p>エドキサバン 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与し、主要評価項目に設定した有効性イベント (脳卒中又は全身性塞栓症) の発現例数が、予定した集積数 (65 件) に到達し、その後来院するまで投与を継続した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>主要評価項目に設定した有効性イベント(脳卒中又は全身性塞栓症)の発現患者数が、予定した集積数(65件)に到達し、その後来院するまで投与を継続 (ITT試験期間中央値：【エドキサバン15mg群】465日、【プラセボ群】467日)</p> </div>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 他の可逆的な疾患に付随する一過性の AF を有する患者</li> <li>2. 過去 30 日以内の脳梗塞又は一過性脳虚血発作、人工弁置換手術の施行歴、心房粘液腫の合併、左室又は左房血栓、無作為割付日から過去 30 日以内の急性心筋梗塞発症歴のある患者</li> <li>3. ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association: NYHA) III 度以上の心不全、不安定狭心症などの重篤な心疾患を合併している患者</li> <li>4. 過去 8 週間以内にダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、又はエドキサバンが投与された患者</li> <li>5. ワルファリンが投与されている場合、適格性確認検査を含め直近 3 回の PT-INR のうち 2 回で 1.6 以上にコントロールされた患者 (適格性確認検査の PT-INR が 1.6 以上の患者は除外)</li> <li>6. 出血リスクが特に高い患者 (活動性の出血の合併、消化性潰瘍の合併、ヘモグロビンが 9 g/dL 未満又は血小板数が <math>10 \times 10^4/\mu\text{L}</math> 未満、遺伝的な出血性疾患、コントロール不良の高血圧患者、2 剤以上の抗血小板薬の投与を要する患者など)</li> <li>7. 末期腎不全患者 (CLcr が 15mL/min 未満、血液透析を要する患者)</li> <li>8. 凝血異常を伴う肝機能障害のある患者</li> <li>9. 悪性腫瘍の合併、過去 2 年以内の癌治療</li> </ol>

評価項目	<p>[有効性*]          主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率          副次評価項目：①脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡                            ②主要心血管イベント (Major adverse cardiovascular event [MACE] )<sup>a)</sup>                            ③脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡                            ④Net clinical benefit<sup>b)</sup>                            ⑤すべての死亡</p> <p>[安全性*]          ・出血性イベント          主要評価項目：大出血          その他の評価項目：①大出血又は臨床的に重要な出血、②臨床的に重要な出血、③小出血、④すべての出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血、又は小出血の合計)          ・非出血性イベント          有害事象、副作用、臨床検査値、及びバイタルサイン          a : MACE : 非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡          b : Net clinical benefit : 脳卒中、全身性塞栓症、大出血、及びすべての死亡          &lt;解析方法&gt;          脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率について、初発イベント発現までの期間を、投与群及び CHADS<sub>2</sub> スコア (2 点以下/3 点以上) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、エドキサバン 15mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。          * : 「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照</p>
------	---

## 患者背景 (ITT 集団)

背景因子		例数 (%)	
		エドキサバン15mg群 (n=492)	プラセボ群 (n=492)
性別	男性	212 (43.1)	207 (42.1)
	女性	280 (56.9)	285 (57.9)
年齢 (歳)	85歳未満	173 (35.2)	181 (36.8)
	85歳以上90歳未満	190 (38.6)	184 (37.4)
	90歳以上95歳未満	110 (22.4)	106 (21.5)
	95歳以上	19 (3.9)	21 (4.3)
	Mean (SD)	86.7 (4.22)	86.4 (4.27)
体重 (kg)	60以下	390 (79.3)	390 (79.3)
	60超	102 (20.7)	102 (20.7)
	Mean (SD)	50.60 (10.863)	50.55 (11.127)
CLcr (mL/min)	50以下	415 (84.3)	408 (82.9)
	50超	77 (15.7)	84 (17.1)
	Mean (SD)	36.347 (14.3091)	36.244 (14.5108)
P糖蛋白阻害作用を有する 薬剤の併用 (キニジン、ベラパミル、エリスロ マイシン、又はシクロスポリン)	無	463 (94.1)	446 (90.7)
	有	29 (5.9)	46 (9.3)
心房細動の病型	発作性	237 (48.2)	226 (45.9)
	持続性	103 (20.9)	111 (22.6)
	永続性	152 (30.9)	155 (31.5)
CHADS <sub>2</sub> スコア	Mean (SD)	3.0 (1.05)	3.1 (1.14)
HAS-BLEDスコア	Mean (SD)	2.3 (0.87)	2.4 (0.91)
出血リスク	高度腎機能障害 <sup>a)</sup>	198 (40.2)	205 (41.7)
	重要部位での出血の既往	110 (22.4)	112 (22.8)
	低体重 (体重: 45kg以下)	188 (38.2)	186 (37.8)
	酸性NSAIDsの連用	149 (30.3)	168 (34.1)
	抗血小板薬1剤の使用	260 (52.8)	269 (54.7)
フレイル評価 (投与開始8週間後までの評価結果)	健常	32 (6.5)	29 (5.9)
	プレフレイル	257 (52.2)	224 (45.5)
	フレイル	185 (37.6)	217 (44.1)
	評価不能	7 (1.4)	10 (2.0)
	欠測	11 (2.2)	12 (2.4)

a : CLcr : 15mL/min 以上 30mL/min 未満

## 結果

## 有効性

## [主要評価項目]

## a) 脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率 (ITT 集団、全期間) (優越性の検証)

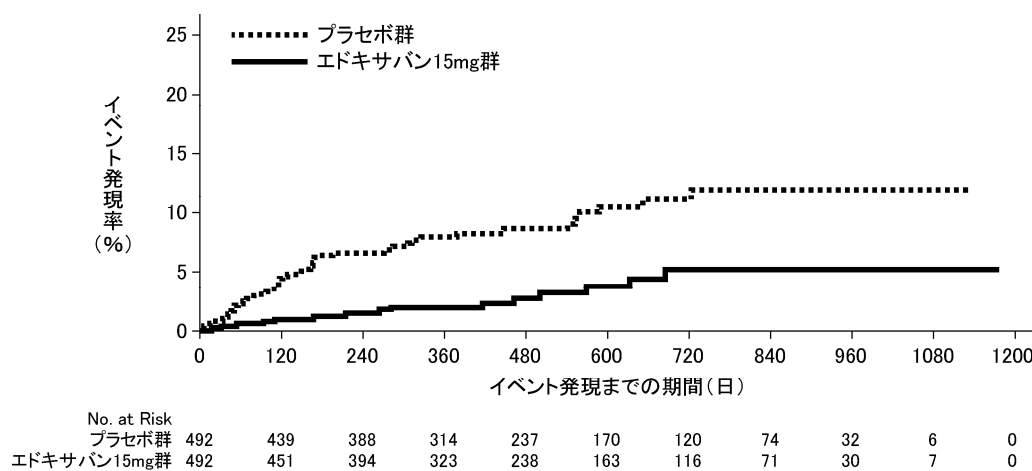
ITT 集団の全期間での脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率は、エドキサバン 15mg 群で 2.3%、プラセボ群で 6.7%であった。プラセボ群に対するエドキサバン 15mg 群のハザード比は 0.339 (95%信頼区間= 0.188, 0.608) であり、脳卒中又は全身性塞栓症の年間発現率はエドキサバン 15mg 群でプラセボ群と比較して有意に低く (Cox 比例ハザードモデル、 $p=0.0003$ )、エドキサバン 15mg のプラセボに対する優越性が検証された。

## 脳卒中又は全身性塞栓症の発現率及びハザード比 (ITT 集団、全期間)

	エドキサバン15mg群 (n=492)	プラセボ群 (n=492)
脳卒中又は全身性塞栓症		
年間発現率 (イベント例数)	2.3%/年 (15例)	6.7%/年 (44例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.339 [0.188, 0.608]	
P値	P=0.0003	

Cox 比例ハザードモデル [共変量: 投与群、CHADS<sub>2</sub> スコア (2 点以下/3 点以上)]

## 脳卒中又は全身性塞栓症の初回発現までの発現率 Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、全期間)



脳卒中又は全身性塞栓症の内訳は以下のとおりであった。

脳卒中又は全身性塞栓症の内訳（ITT 集団、全期間）

	エドキサバン15mg群 (n = 492)	プラセボ群 (n = 492)
脳卒中		
年間発現率（イベント数）	1.8%/年 (12件)	6.0%/年 (40件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.299 [0.157, 0.570]	
全身性塞栓症		
年間発現率（イベント数）	0.4%/年 (3件)	0.9%/年 (6件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.503 [0.126, 2.011]	
虚血性脳卒中		
年間発現率（イベント数）	1.8%/年 (12件)	5.9%/年 (39件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.306 [0.160, 0.585]	
出血性脳卒中		
年間発現率（イベント数）	0.0%/年 (0件)	0.3%/年 (2件)
ハザード比 [95%信頼区間]	—	
虚血性脳卒中又は全身性塞栓症		
年間発現率（イベント数）	2.3%/年 (15件)	6.5%/年 (43件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.347 [0.193, 0.624]	

—：算出不可



## [副次評価項目]

- b) 脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡 (ITT 集団、全期間)  
 c) 主要心血管イベント (MACE) <sup>a)</sup> (ITT 集団、全期間)  
 d) 脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡 (ITT 集団、全期間)  
 e) Net clinical benefit<sup>b)</sup> (ITT 集団、全期間)  
 f) すべての死亡 (ITT 集団、全期間)

ITT 集団の全期間での、副次評価項目の各イベントの年間発現率及びエドキサバン 15mg 群のプラセボ群に対するハザード比は以下のとおりであった。

## 副次評価項目の各イベントの発現率及びハザード比 (ITT 集団、全期間)

	エドキサバン15mg群 (n=492)	プラセボ群 (n=492)
脳卒中、全身性塞栓症、及び心血管系疾患による死亡		
年間発現率 (イベント数)	7.8%/年 (52件)	10.9%/年 (72件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.720 [0.504, 1.028]	
主要心血管イベント (MACE) <sup>a)</sup>		
年間発現率 (イベント数)	7.7%/年 (51件)	11.0%/年 (72件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.704 [0.492, 1.007]	
脳卒中、全身性塞栓症、及びすべての死亡		
年間発現率 (イベント数)	11.1%/年 (74件)	14.8%/年 (98件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.753 [0.557, 1.019]	
Net clinical benefit <sup>b)</sup>		
年間発現率 (イベント数)	13.5%/年 (87件)	15.6%/年 (103件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.863 [0.648, 1.147]	
すべての死亡		
年間発現率 (イベント数)	9.9%/年 (66件)	10.2%/年 (69件)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.972 [0.694, 1.363]	

a : 主要心血管イベント (MACE) : 非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡

b : Net clinical benefit : 脳卒中、全身性塞栓症、大出血、及びすべての死亡

安全性

[主要評価項目]

a) 大出血（安全性主要評価項目）発現率

大出血の年間発現率は、エドキサバン 15mg 群で 3.3%、プラセボ群で 1.8%であった。プラセボ群に対するハザード比は、1.869 (95% 信頼区間 = 0.898~3.891) であった。

大出血のうち、頭蓋内出血の年間発現率は、エドキサバン 15mg 群で 0.3%、プラセボ群で 0.6%、致命的な出血の年間発現率は、エドキサバン 15mg 群で 0%、プラセボ群で 0.3%、生命を脅かす出血の年間発現率は、エドキサバン 15mg 群で 1.3%、プラセボ群で 0.6%、消化管出血の年間発現率はエドキサバン 15mg 群で 2.3%、プラセボ群で 0.8%であった。

大出血の発現率とその内訳（安全性解析対象集団）

	エドキサバン15mg群 (n=492)	プラセボ群 (n=490)
大出血 年間発現率（イベント数）	3.3%/年 (20件)	1.8%/年 (11件)
頭蓋内出血 年間発現率（イベント数）	0.3%/年 (2件)	0.6%/年 (4件)
致命的な出血 年間発現率（イベント数）	0.0%/年 (0件)	0.3%/年 (2件)
生命を脅かす出血 <sup>a)</sup> 年間発現率（イベント数）	1.3%/年 (8件)	0.6%/年 (4件)
消化管出血 年間発現率（イベント数）	2.3%/年 (14件)	0.8%/年 (5件)

a: インターベンションを要する血行動態不全を伴う非致死性の出血

[その他の評価項目]

b) 大出血又は臨床的に重要な出血（安全性解析対象集団）

c) 臨床的に重要な出血（安全性解析対象集団）

d) すべての出血性イベント<sup>a)</sup>（安全性解析対象集団）

大出血又は臨床的に重要な出血、臨床的に重要な出血、すべての出血イベントの年間発現率は以下のとおりであった。

大出血又は臨床的に重要な出血、臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントの発現率  
(安全性解析対象集団)

	エドキサバン 15mg 群 (n=492)	プラセボ群 (n=490)
大出血又は臨床的に重要な出血 年間発現率（イベント数）	17.7%/年 (97件)	10.7%/年 (62件)
臨床的に重要な出血 年間発現率（イベント数）	14.5%/年 (81件)	8.9%/年 (52件)
すべての出血性イベント <sup>a)</sup> 年間発現率（イベント数）	63.0%/年 (241件)	45.0%/年 (202件)

a: 大出血、臨床的に重要な出血、又は小出血の合計

e) 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

出血性イベント以外の副作用の発現率は、エドキサバン 15mg 群で 11.4% (56/492 例)、プラセボ群で 5.3% (26/490 例) であった。主な出血性イベント以外の副作用は、貧血 (エドキサバン 15mg 群 16 例、プラセボ群 6 例、以下同順)、尿中血陽性 (6 例、2 例) であった。

## 出血性イベント以外の主な副作用発現状況

(エドキサバン 15mg 群もしくはプラセボ群の発現例数が 2 例以上) (安全性解析対象集団)

	エドキサバン15mg群 (n=492)	プラセボ群 (n=490)
発現例数 (%)	56 (11.4)	26 (5.3)
副作用の種類	発現例数 (%)	
貧血	16 (3.3)	6 (1.2)
尿中血陽性	6 (1.2)	2 (0.4)
便潜血陽性	3 (0.6)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	2 (0.4)	1 (0.2)
脱水	2 (0.4)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.4)	0 (0.0)
塞栓性脳卒中	1 (0.2)	2 (0.4)
心房血栓症	0 (0.0)	2 (0.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA/J V.23.0

【静脈血栓塞栓症患者】

- ① 静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（Hokusai-VTE 試験：非劣性検証試験、海外データを含む、U305）<sup>2)</sup>

方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者を対象とし、短期間（5～12 日間）の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与に引き続き、エドキサバンを 3～12 ヶ月間投与した際の症候性静脈血栓塞栓症の再発抑制効果について、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン開始時からワルファリンナトリウム投与を開始し、5～12 日後にワルファリンナトリウム単独で 3～12 ヶ月間投与した場合に対する非劣性を検証する。
対象	急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者 (有効性評価：8,240 例、安全性評価：8,240 例)
方法	<p>主要評価項目の発現が必要数に到達するまで患者の組み入れを継続する event-driven 試験</p> <p>a：①診断名（深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症）、②用量調節、③危険因子について層別無作為化 b：用量調整因子：①CL<sub>CR</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下、②体重 60kg 以下、③ベラパミル又はキニジンの併用</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>血栓摘除術、大静脈フィルター装着、又は（深部静脈血栓症及び/又は肺血栓塞栓症の現疾患治療のため）フィブリン溶解剤の使用有り</li> <li>深部静脈血栓症及び/又は肺血栓塞栓症以外のワルファリンナトリウムの適応を有する</li> <li>現疾患治療のため、無作為割付前、抗凝固剤【LMWH（低分子量ヘパリン）、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス】治療用量を 48 時間以上投与又は VKA を 2 回以上投与</li> <li>無作為割付前 30 日以内に、他の治験薬を投与</li> <li>クレアチニンクリアランス CL<sub>CR</sub>（計算値）&lt;30mL/min</li> <li>肝疾患（例えば、急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）罹患又はアラニントランスアミナーゼ（ALT）が正常範囲上限（The upper limit of normal; ULN）の 2 倍以上、又は総ビリルビン値（TBL）が ULN の 1.5 倍以上</li> </ol>
評価項目	<p>[有効性]</p> <p>主要評価項目：無作為化後 12 ヶ月間での症候性静脈血栓塞栓症の再発（症候性深部静脈血栓症、症候性非致死性肺血栓塞栓症、及び致死性肺血栓塞栓症の複合エンドポイント） 副次評価項目：無作為化後 12 ヶ月間での症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺塞栓症の再発、及びすべての死亡の複合エンドポイント</p> <p>[安全性]</p> <p>主要評価項目：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 副次評価項目：すべての死亡、重大な心血管系イベント（MACE）<sup>o)</sup> など c：MACE：非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡 注) 出血性イベントの定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】2)」参照</p>

注) エドキサバン群にはワルファリンプラセボ、ワルファリン群にはエドキサバンプラセボが投与されている。ワルファリンナトリウムは国内未承認。

## 患者背景 (mITT 集団)

背景因子		例数 (%)	
		エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
性別	男性	2,360 (57.3)	2,356 (57.2)
	女性	1,758 (42.7)	1,766 (42.8)
年齢 (歳)	mean (SD)	55.7 (16.28)	55.9 (16.17)
地域	西欧	680 (16.5)	679 (16.5)
	中欧	468 (11.4)	464 (11.3)
	南欧	586 (14.2)	590 (14.3)
	東欧	483 (11.7)	485 (11.8)
	北欧	174 ( 4.2)	180 ( 4.4)
	中国/日本	349 ( 8.5)	344 ( 8.3)
	他のアジア	501 (12.2)	503 (12.2)
	オセアニア	145 ( 3.5)	145 ( 3.5)
	南アフリカ/南米	316 ( 7.7)	312 ( 7.6)
	北米	416 (10.1)	420 (10.2)
	体重 (kg) <sup>a)</sup>	mean (SD)	81.8 (19.48)
CL <sub>CR</sub> (mL/min) <sup>b)</sup>	15 以上 30 未満	10 ( 0.3)	10 ( 0.3)
	30 以上 50 以下	219 ( 5.6)	218 ( 5.6)
	50 超	3,677 (94.1)	3,670 (94.2)
	mean (SD)	105.2 (40.42)	104.9 (40.21)
無作為化時に用量調整因子あり		733 (17.8)	719 (17.4)
	体重 60kg 以下 <sup>a)</sup>	506 (12.3)	503 (12.2)
	ベラパミル又はキニジンの併用	26 ( 0.6)	25 ( 0.6)
無作為化時の診断名	深部静脈血栓症	2,447 (59.4)	2,443 (59.3)
	肺血栓塞栓症	1,671 (40.6)	1,679 (40.7)
	深部静脈血栓症を伴う	611 (14.8)	560 (13.6)
	深部静脈血栓症を伴わない	1,060 (25.7)	1,119 (27.1)
静脈血栓塞栓症の危険因子	一時的な危険因子	1,132 (27.5)	1,140 (27.7)
	その他	2,986 (72.5)	2,982 (72.3)
低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与期間 (日)	mean (SD)	7.5 ( 2.85)	8.5 ( 3.99)

a : エドキサバン群は n=4,106、ワルファリン群は n=4,109

b : エドキサバン群は n=3,906、ワルファリン群は n=3,898

## 結果

## 有効性

## [主要評価項目]

## a) 症候性静脈血栓塞栓症 (症候性深部静脈血栓症、症候性非致死性肺血栓塞栓症、及び致死性肺血栓塞栓症) の再発 (mITT 集団)

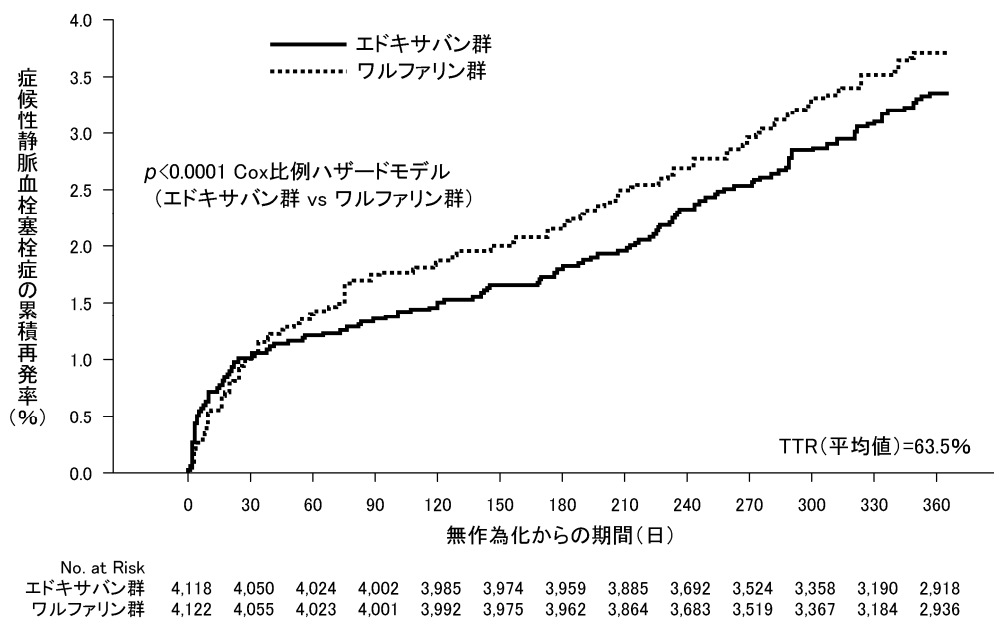
mITT 集団の全期間での症候性 VTE の再発率は、エドキサバン群で 3.2%、ワルファリン群で 3.5% であり、ハザード比は 0.89 であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比の 95% 信頼区間の上限は 1.13 で、非劣性限界値 1.50 を下回り、エドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。また、mITT 集団の全期間でのエドキサバン群の開始時投与量別の症候性 VTE 再発率は、エドキサバン 30mg 群で 3.0%、エドキサバン 60mg 群で 3.2% であり、用量調整の有無による明らかな差は認められなかった。

症候性静脈血栓塞栓症の再発率 (mITT 集団 全期間)

	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
症候性静脈血栓塞栓症の再発率 (例数)	3.2% (130 例)	3.5% (146 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.89 <sup>a)</sup> [0.70, 1.13]	

a : 非劣性限界値 : 1.50

症候性静脈血栓塞栓症の再発率 Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団 全期間)



無作為化時の診断名別の症候性 VTE の再発率において、エドキサバン群のワルファリン群に対するハザード比は、症候性深部静脈血栓症患者で 1.02、症候性肺血栓塞栓症患者で 0.73 であった。

## 症候性静脈血栓塞栓症の再発の内訳 (mITT 集団 全期間)

無作為化時の診断名	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
症候性深部静脈血栓症	2,468 例	2,453 例
発現率 (例数)	3.4% (83 例)	3.3% (81 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	1.02 [0.75, 1.38]	
症候性肺血栓塞栓症	1,650 例	1,669 例
発現率 (例数)	2.8% (47 例)	3.9% (65 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.73 [0.50, 1.06]	

## &lt;サブグループ解析 (有効性)&gt;

重症肺血栓塞栓症患者 (NT-proBNP  $\geq$  500pg/mL) のサブグループ解析では、症候性 VTE の再発率は、エドキサバン群で 3.1%、ワルファリン群で 6.2%であり、ハザード比は 0.50 であった。

## 症候性静脈血栓塞栓症の再発率 (mITT 集団 全期間)

	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
重症肺血栓塞栓症患者 (NT-proBNP $\geq$ 500pg/mL)	3.1% (14/447 例)	6.2% (30/483 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.50 [0.26, 0.94]	

注) NT-proBNP : N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide

## [副次評価項目]

## b) 症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺血栓塞栓症の再発及びすべての死亡 (mITT 集団)

症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺血栓塞栓症の再発、及びすべての死亡の発現率は、エドキサバン群で 5.5%、ワルファリン群で 5.5%であった。

## 症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺血栓塞栓症の再発及びすべての死亡の発現率 (mITT 集団 全期間)

	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺血栓塞栓症の再発、及びすべての死亡の発現率 (例数)	5.5% (228 例)	5.5% (228 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	1.00 [0.83, 1.20]	

## 安全性

## [主要評価項目]

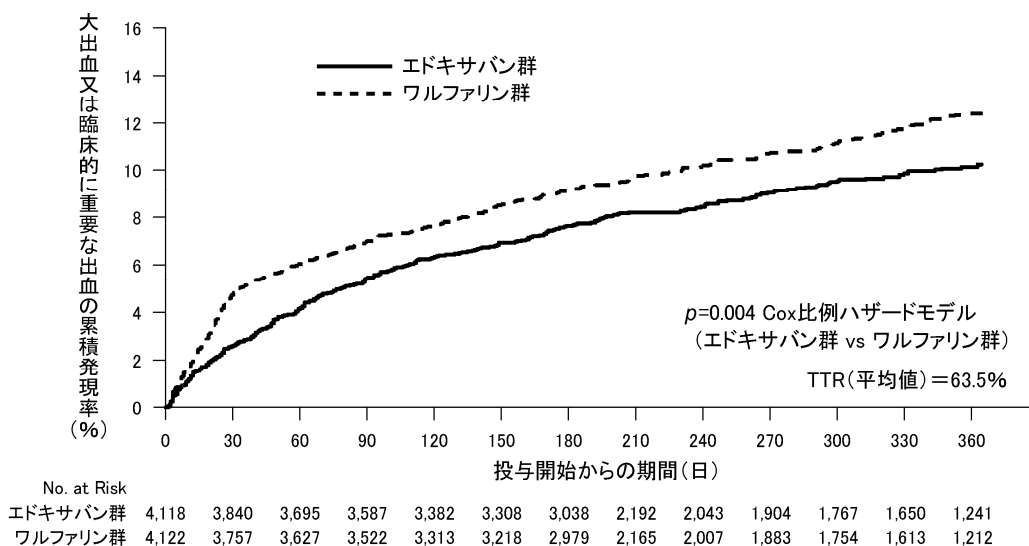
## a) 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (安全性解析対象集団)

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群で 8.5%、ワルファリン群で 10.3%であった。ハザード比は、0.81 (95%信頼区間 : 0.71, 0.94) であった。

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（安全性解析対象集団）

	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	8.5% (349 例)	10.3% (423 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.81 [0.71, 0.94]	

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団）



[副次評価項目]

b) 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

副作用の発現率は、エドキサバン群で 25.0% (1,029/4,118 例)、ワルファリン群で 32.9% (1,358/4,122 例) であった。

主な副作用発現状況（エドキサバン群もしくはワルファリン群の発現率が 1%以上）

	エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
発現例数 (%)	1,029 (25.0)	1,358 (32.9)
発現件数	1,514	2,139
副作用の種類	発現例数 (%)	
血腫	35 ( 0.8)	83 ( 2.0)
鼻出血	134 ( 3.3)	179 ( 4.3)
歯肉出血	65 ( 1.6)	66 ( 1.6)
斑状出血	9 ( 0.2)	43 ( 1.0)
直腸出血	50 ( 1.2)	39 ( 0.9)
血尿	77 ( 1.9)	114 ( 2.8)
月経過多	85 ( 2.1)	57 ( 1.4)
注射部位血腫	47 ( 1.1)	66 ( 1.6)
肝酵素上昇	82 ( 2.0)	71 ( 1.7)
INR 増加	18 ( 0.4)	324 ( 7.9)
挫傷	41 ( 1.0)	76 ( 1.8)

MedDRA/J V. 14.1



## &lt;参考&gt;サブグループ解析（有効性）

## 患者背景別の症候性静脈血栓塞栓症の再発率及びハザード比（mITT 集団、全期間）

			エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
無作為化時の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 以上 50 以下	発現例数 (%)	8 (3.0)	16 (5.9)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.50 [0.21, 1.18]	
	50 超	発現例数 (%)	122 (3.2)	130 (3.4)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.94 [0.73, 1.20]	
無作為化時の体重 (kg)	60 以下	発現例数 (%)	15 (2.9)	18 (3.5)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.86 [0.44, 1.69]	
	60 超	発現例数 (%)	115 (3.2)	128 (3.6)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.90 [0.70, 1.15]	
無作為化時の年齢 (歳)	75 未満	発現例数 (%)	116 (3.3)	119 (3.3)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.98 [0.76, 1.27]	
	75 以上	発現例数 (%)	14 (2.5)	27 (5.0)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.52 [0.27, 1.00]	
試験期間中のアスピリンの併用	無	発現例数 (%)	116 (3.1)	131 (3.5)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.89 [0.69, 1.14]	
	有	発現例数 (%)	14 (3.8)	15 (4.3)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.42, 1.80]	
無作為化時の診断名	深部静脈血栓症	発現例数 (%)	83 (3.4)	81 (3.3)
		ハザード比 [95%信頼区間]	1.02 [0.75, 1.38]	
	肺血栓塞栓症	発現例数 (%)	47 (2.8)	65 (3.9)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.73 [0.50, 1.06]	
無作為化時のベラパミル又は キニジンの併用	無	発現例数 (%)	129 (3.2)	146 (3.6)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.88 [0.70, 1.12]	
	有	発現例数 (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	

1 群の発現件数が 5 件未満ではハザード比の算出はしていない

開始時投与量別の症候性静脈血栓塞栓症の再発率及びハザード比 (mITT 集団、全期間)

		エドキサバン群		ワルファリン群	
		60mg (n=3,385)	30mg (n=733)	用量調整 因子なし (n=3,403)	用量調整 因子あり (n=719)
症候性静脈 血栓塞栓症	発現例数 (%)	108 (3.2)	22 (3.0)	116 (3.4)	30 (4.2)
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.93 <sup>a)</sup> [0.72, 1.21]	0.73 <sup>b)</sup> [0.42, 1.26]	—	
致死性肺血栓塞栓症		17 (0.5)	7 (1.0)	14 (0.4)	10 (1.4)
致死性肺血栓塞栓症 (客観的診断 検査又は剖検で確認されたもの)		4 (0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (0.1)
原因不明で肺血栓塞栓症又は深部 静脈血栓塞栓症が否定できない死亡		13 (0.4)	7 (1.0)	12 (0.4)	9 (1.3)
非致死性症候性肺血栓塞栓症		42 (1.2)	7 (1.0)	50 (1.5)	9 (1.3)
深部静脈血栓塞栓症を伴う症候性肺血 栓塞栓症		2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
深部静脈血栓塞栓症を伴わない症候性 肺血栓塞栓症		40 (1.2)	7 (1.0)	48 (1.4)	9 (1.3)
症候性深部静脈血栓塞栓症のみ		49 (1.4)	8 (1.1)	52 (1.5)	11 (1.5)

発現例数 (%)

a: ワルファリン群の用量調整因子なしに対するハザード比

b: ワルファリン群の用量調整因子ありに対するハザード比

## サブグループ解析（安全性）

## 患者背景別の大出血の発現率及びハザード比（安全性解析対象集団）

			エドキサバン群 (n=4,118)	ワルファリン群 (n=4,122)
無作為化時の CL <sub>CR</sub> (mL/min)	30 以上 50 以下	発現例数 (%)	5 (1.9)	11 (4.0)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.46 [0.16, 1.35]	
	50 超	発現例数 (%)	51 (1.3)	55 (1.4)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.92 [0.63, 1.35]	
無作為化時の体重 (kg)	60 以下	発現例数 (%)	8 (1.5)	15 (2.9)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.55 [0.23, 1.29]	
	60 超	発現例数 (%)	48 (1.3)	51 (1.4)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.94 [0.63, 1.39]	
無作為化時の年齢 (歳)	75 未満	発現例数 (%)	39 (1.1)	47 (1.3)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.82 [0.54, 1.26]	
	75 以上	発現例数 (%)	17 (3.0)	19 (3.5)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.88 [0.46, 1.69]	
試験期間中のアスピ リン併用	無	発現例数 (%)	42 (1.1)	60 (1.6)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.70 [0.47, 1.04]	
	有	発現例数 (%)	14 (3.8)	6 (1.7)
		ハザード比 [95%信頼区間]	2.16 [0.83, 5.61]	
無作為化時の診断名	深部静脈血栓症のみ	発現例数 (%)	31 (1.3)	43 (1.8)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.72 [0.45, 1.14]	
	肺血栓塞栓症（深部 静脈血栓症の有無を 問わない）	発現例数 (%)	25 (1.5)	23 (1.4)
		ハザード比 [95%信頼区間]	1.08 [0.62, 1.91]	
無作為化時のベラパ ミル又はキニジンの 併用	無	発現例数 (%)	55 (1.3)	65 (1.6)
		ハザード比 [95%信頼区間]	0.84 [0.59, 1.21]	
	有	発現例数 (%)	1 (3.8)	1 (4.0)
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	

1 群の発現件数が 5 件未満ではハザード比の算出はしていない

② 静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（Hokusai-VTE 試験：非劣性検証試験）〔日本人集団〕<sup>2)</sup>

方法

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者を対象とし、短期間（5～12 日間）の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与に引き続き、エドキサバンを 3～12 ヶ月間投与した際の症候性静脈血栓塞栓症の再発抑制効果について、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン開始時からワルファリンナトリウム投与を開始し、5～12 日後にワルファリンナトリウム単独で 3～12 ヶ月間投与した場合に対する非劣性を検証する。
対象	急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者 （有効性評価：209 例、安全性評価：209 例）
方法	<p>主要評価項目の発現が必要数に到達するまで患者の組み入れを継続する event-driven 試験</p> <p>a：①診断名（深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症）、②用量調節、③危険因子について層別無作為化 b：用量調整因子：①CL<sub>CR</sub> 30mL/min 以上 50mL/min 以下、②体重 60kg 以下、③ベラパミル又はキニジンの併用</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>血栓摘除術、大静脈フィルター装着、又は（深部静脈血栓症及び/又は肺血栓塞栓症の現疾患治療のため）フィブリン溶解剤の使用有り</li> <li>深部静脈血栓症及び/又は肺血栓塞栓症以外のワルファリンナトリウムの適応を有する</li> <li>現疾患治療のため、無作為割付前、抗凝固剤【LMWH（低分子量ヘパリン）、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス】治療用量を 48 時間以上投与又は VKA を 2 回以上投与</li> <li>無作為割付前 30 日以内に、他の治験薬を投与</li> <li>クレアチニンクリアランス CL<sub>CR</sub>（計算値）&lt;30mL/min</li> <li>肝疾患（例えば、急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変）罹患又はアラニントランスアミナーゼ（ALT）が正常範囲上限（The upper limit of normal; ULN）の 2 倍以上、又は総ビリルビン値（TBL）が ULN の 1.5 倍以上</li> </ol>
評価項目	<p>[有効性]            主要評価項目：無作為化後 12 ヶ月間での症候性静脈血栓塞栓症の再発（症候性深部静脈血栓症、症候性非致死性肺血栓塞栓症、及び致死性肺血栓塞栓症の複合エンドポイント）            副次評価項目：無作為化後 12 ヶ月間での症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺塞栓症の再発、及びすべての死亡の複合エンドポイント</p> <p>[安全性]            主要評価項目：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率            副次評価項目：すべての死亡、重大な心血管系イベント（MACE）<sup>o</sup>など            c：MACE：非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管系疾患又は出血による死亡            注）出血性イベントの定義は「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】2」参照</p>

注) エドキサバン群にはワルファリンプラセボ、ワルファリン群にはエドキサバンプラセボが投与されている。ワルファリンナトリウムは国内未承認。

## 患者背景 (mITT 集団/日本人)

例数 (%)

背景因子		エドキサバン群 (n=106)	ワルファリン群 (n=103)
性別	男性	54 (50.9)	50 (48.5)
	女性	52 (49.1)	53 (51.5)
年齢 (歳)	mean (SD)	63.5 (14.58)	65.8 (15.57)
体重 (kg)	mean (SD)	64.0 (12.57)	63.1 (13.49)
CL <sub>CR</sub> (mL/min) <sup>a)</sup>	15 以上 30 未満	0 ( 0.0)	1 ( 1.0)
	30 以上 50 以下	18 (17.0)	15 (14.7)
	50 超	88 (83.0)	86 (84.3)
	mean (SD)	81.7 (33.78)	75.6 (26.74)
無作為化時の 用量調整因子	あり	51 (48.1)	45 (43.7)
	体重 60kg 以下	46 (43.4)	42 (40.8)
	ベラパミル又はキニジンの併用	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
無作為化時の 診断名	深部静脈血栓症	70 (66.0)	64 (62.1)
	肺血栓塞栓症	36 (34.0)	39 (37.9)
	深部静脈血栓症を伴う	23 (21.7)	21 (20.4)
	深部静脈血栓症を伴わない	13 (12.3)	18 (17.5)
静脈血栓塞栓症の 危険因子	一時的な危険因子	24 (22.6)	29 (28.2)
	その他	82 (77.4)	74 (71.8)
低分子量ヘパリン又は 未分画ヘパリンの 投与期間 (日) <sup>a)</sup>	mean (SD)	9.2 ( 2.86)	8.7 ( 3.04)

a : エドキサバン群は n=106、ワルファリン群は n=102

## 有効性

## [主要評価項目]

## a) 症候性静脈血栓塞栓症 (症候性深部静脈血栓症、症候性非致死性肺血栓塞栓症、及び致死性肺血栓塞栓症) の再発 (mITT 集団/日本人)

日本人 mITT 集団の全期間での症候性静脈血栓塞栓症の再発率は、エドキサバン群で 4.7%、ワルファリン群で 4.9%であった。ワルファリン群に対するエドキサバン群のハザード比は 1.00 であった。

## 症候性静脈血栓塞栓症の再発率 (mITT 集団/日本人)

	エドキサバン群 (n=106)	ワルファリン群 (n=103)
症候性静脈血栓塞栓症の再発率 (例数)	4.7% (5 例)	4.9% (5 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	1.00 <sup>a)</sup> [0.28, 3.66]	

a : 非劣性の許容限界値 : 1.50

## 安全性

## [主要評価項目]

## a) 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（安全性解析対象集団／日本人）

日本人での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、エドキサバン群で 10.4%、ワルファリン群で 15.5%であった。

## 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率（安全性解析対象集団／日本人）

	エドキサバン群 (n=106)	ワルファリン群 (n=103)
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	10.4% (11 例)	15.5% (16 例)
ハザード比 [95%信頼区間]	0.67 [0.31, 1.47]	

## b) 副作用発現状況（安全性解析対象集団／日本人）

副作用の発現率は、エドキサバン群で 49.1% (52/106 例)、ワルファリン群で 63.1% (65/103 例)であった。

## 主な副作用発現状況（エドキサバン群もしくはワルファリン群の発現率が 1%以上）

	エドキサバン群 (n=106)	ワルファリン群 (n=103)
発現例数 (%)	52 (49.1)	65 (63.1)
発現件数	86	119
副作用の種類	発現例数 (%)	
急性白血病	0	1 ( 1.0)
貧血	2 ( 1.9)	2 ( 1.9)
鉄欠乏性貧血	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
特発性血腫	0	1 ( 1.0)
不安	0	1 ( 1.0)
脳出血	0	1 ( 1.0)
浮動性めまい	0	1 ( 1.0)
味覚異常	0	1 ( 1.0)
頭痛	0	1 ( 1.0)
結膜出血	1 ( 0.9)	3 ( 2.9)
眼瞼炎	0	1 ( 1.0)
網膜出血	0	1 ( 1.0)
動悸	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
深部静脈血栓症	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
出血	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
静脈炎	0	1 ( 1.0)
鼻出血	7 ( 6.6)	7 ( 6.8)
喘息	0	1 ( 1.0)
喀血	0	1 ( 1.0)
歯肉出血	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
痔出血	2 ( 1.9)	0
腹部不快感	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
小腸炎	0	1 ( 1.0)
メレナ	0	1 ( 1.0)
口腔内出血	0	1 ( 1.0)
直腸出血	0	1 ( 1.0)
肝機能異常	2 ( 1.9)	4 ( 3.9)
皮下出血	2 ( 1.9)	15 (14.6)

点状出血	0	3 ( 2.9)
筋肉内出血	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
血尿	2 ( 1.9)	7 ( 6.8)
月経過多	2 ( 1.9)	1 ( 1.0)
不正子宮出血	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
陰茎出血	0	1 ( 1.0)
注射部位出血	1 ( 0.9)	1 ( 1.0)
注射部位血腫	0	1 ( 1.0)
肝酵素上昇	8 ( 7.5)	8 ( 7.8)
肝機能検査異常	7 ( 6.6)	15 (14.6)
肝酵素異常	6 ( 5.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 ( 1.9)	0
尿中血陽性	2 ( 1.9)	2 ( 1.9)
便潜血	1 ( 0.9)	3 ( 2.9)
便潜血陽性	1 ( 0.9)	2 ( 1.9)
血中コレステロール増加	0	1 ( 1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	0	1 ( 1.0)
血中トリグリセリド増加	0	1 ( 1.0)
INR 増加	0	9 ( 8.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 ( 1.9)
白血球数減少	0	1 ( 1.0)
外傷性出血	1 ( 0.9)	2 ( 1.9)
擦過傷	0	1 ( 1.0)
皮下血腫	0	2 ( 1.9)

MedDRA/J V. 14.1

【下肢整形外科手術施行患者】

① 人工膝関節全置換術 (TKA) 施行患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照用量比較試験 (04) <sup>7,12)</sup>

方法

目的	人工膝関節全置換術 (TKA) 施行患者を対象とし、本剤のVTE予防効果の用量反応性の検証、プラセボに対する優越性の検証及び安全性について、プラセボを対照とした無作為化二重盲検用量比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	初めて TKA が施行される 20 歳以上 85 歳未満の片側 TKA 施行患者 (国内)
投与方法	投与薬剤 (例数: 安全性評価対象例) ・エドキサバン群 エドキサバン 5mg 群 (103 例) : エドキサバン 5mg 1 日 1 回経口投与 エドキサバン 15mg 群 (106 例) : エドキサバン 15mg 1 日 1 回経口投与 エドキサバン 30mg 群 (103 例) : エドキサバン 30mg 1 日 1 回経口投与 エドキサバン 60mg 群 (106 例) : エドキサバン 60mg 1 日 1 回経口投与 ・プラセボ群 (102 例) : プラセボを 1 日 1 回経口投与 投与期間 (11~14 日間投与)
主な除外基準	1. 出血性リスクの高い患者 2. 血栓塞栓症のリスクが高い患者 3. 体重が 40kg 未満の患者 4. 血清クレアチニンが 1.5mg/dL を超える患者
評価項目	[有効性*] 主要評価項目: 静脈血栓塞栓症発現率 副次評価項目: ①以下の血栓塞栓症イベントを 1 つ以上発現した患者の割合 症候性 DVT/近位 DVT/症候性 PTE/VTE (DVT もしくは PTE) に関連した死亡 ②DVT (静脈造影検査) の発現率 ③DVT (静脈造影検査、超音波検査、CT 検査) の発現率 ④症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率 ⑤症候性 PTE (肺シンチグラフィ、肺動脈造影検査、CT 検査) の発現率 ⑥VTE (DVT もしくは PTE) に関連した死亡率 ⑦全死亡率 [安全性*] 主要評価項目: 大出血の発現率、臨床的に重要な出血の発現率 副次評価項目: ①出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血、小出血) の発現率 ②有害事象 (重篤、非重篤) の発現率 ③副作用 (重篤、非重篤) の発現率 <解析方法> Cochran-Armitage検定 (有意水準片側0.025) でVTE発現率の用量反応性を検証。 Shirley-Williams 法 (有意水準片側 0.025) を用いてプラセボ群との差が認められる用量群を検証。 *: 「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】3」参照

安全性評価については、本剤 5、15、60mg 群も含めて解析評価対象とした。

注) 本剤の「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には、エドキサバンとして 30mg を 1 日 1 回経口投与する。

結果

患者背景は次表のとおりである。

有効性では、主要評価項目である VTE 発現率はプラセボ群 48.3% (43/89) に対して、本剤 5mg 群 29.5% (26/88)、15mg 群 26.1% (24/92)、30mg 群 12.5% (11/88)、60mg 群 9.1% (8/88) であり、用量増加に伴って VTE 発現率は低下し、TKA 施行患者での VTE 予防効果に関する用量反応性が検証された (Cochran-Armitage 検定、 $P < 0.001$ )。さらに VTE 発現率のプラセボ群に対する優越性も本剤 5mg 群から検証された (Shirley-Williams 法、 $P = 0.005$ )。また、 $\chi^2$  検定による 2 群比較では、本



剤 5mg 群と 15mg 群、30mg 群と 60mg 群の VTE 発現率に有意な差は認められず ( $\chi^2$ 検定、それぞれ  $P=0.605$ 、 $P=0.466$ )、他の群間比較では有意差が認められた ( $\chi^2$ 検定、 $P<0.001\sim P=0.021$ )。症候性 DVT は本剤 5mg 群で 1 例 (1.1%)、近位 DVT は 30mg 群と 60mg 群で各 1 例 (各 1.1%)、プラセボ群で 4 例 (4.5%) に認められた。症候性 PTE、VTE に関連した死亡を含め死亡は認められなかった。各群の症候性 DVT、近位 DVT の発現率に用量反応性は認められなかった (Cochran-Armitage 検定、 $P=0.053$ )。

安全性では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は次表のとおりであり、用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかった (Cochran-Armitage検定、 $P=0.332$ )。大出血は本剤の 60mg 群の 1 例に認められ、ヘモグロビン量が 2g/dL を超えて低下した症例であった (創傷出血)。

出血性イベント全体の発現率は、プラセボ群 9.8% (10/102)、本剤 5mg 群 10.7% (11/103)、15mg 群 18.9% (20/106)、30mg 群 19.4% (20/103)、60mg 群 24.5% (26/106) であり、用量増加に伴う発現率の上昇が認められた (Cochran-Armitage 検定、 $P=0.001$ )。また、プラセボ群と本剤各群での発現率の比較の結果、60mg 群の発現率はプラセボ群よりも統計学的に有意に高く ( $\chi^2$ 検定、 $P=0.005$ )、本剤群間での発現率の 2 群比較では、60mg 群の発現率は 5mg 群よりも統計学的に有意に高かった ( $\chi^2$ 検定、 $P=0.009$ )。

発現率が 5%以上の副作用発現状況は下表のとおりである。尿中血陽性の発現率は、用量増加により発現率の上昇する傾向が認められた。その他の副作用では発現率と用量間で明確な関係は認められなかった。以上より、TKA 施行患者での VTE 予防のための本剤の用法及び用量は 30mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

#### 患者背景

例数 (%)

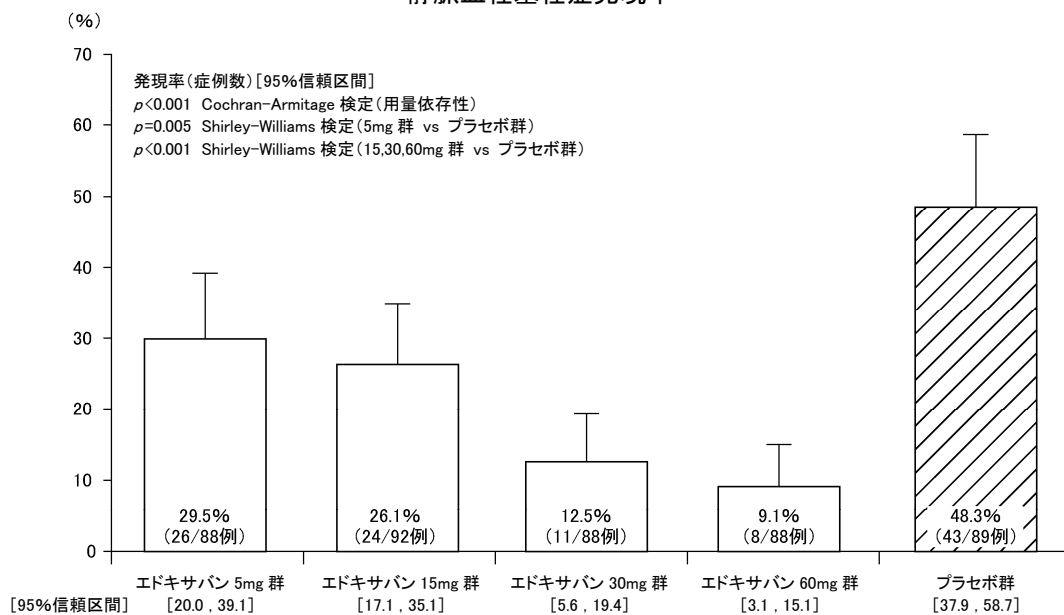
		プラセボ群 (n=89)	エドキサバン			
			5mg 群 (n=88)	15mg 群 (n=92)	30mg 群 (n=88)	60mg 群 (n=88)
性別	男	21 (23.6)	21 (23.9)	18 (19.6)	19 (21.6)	19 (21.6)
	女	68 (76.4)	67 (76.1)	74 (80.4)	69 (78.4)	69 (78.4)
年齢 (歳)	40 未満	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	40 以上 50 未満	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	1 ( 1.1)
	50 以上 60 未満	6 ( 6.7)	7 ( 8.0)	3 ( 3.3)	6 ( 6.8)	6 ( 6.8)
	60 以上 70 未満	29 (32.6)	24 (27.3)	25 (27.2)	18 (20.5)	16 (18.2)
	70 以上 80 未満	50 (56.2)	50 (56.8)	54 (58.7)	48 (54.5)	57 (64.8)
	80 以上	3 ( 3.4)	5 ( 5.7)	9 ( 9.8)	14 (15.9)	8 ( 9.1)
	mean (SD)	70.3 ( 6.5)	70.2 ( 7.7)	71.2 ( 7.0)	71.6 ( 8.1)	72.1 ( 7.0)
体重 (kg)	40 以上 50 未満	8 ( 9.0)	14 (15.9)	20 (21.7)	9 (10.2)	15 (17.0)
	50 以上 60 未満	31 (34.8)	23 (26.1)	27 (29.3)	28 (31.8)	32 (36.4)
	60 以上 70 未満	29 (32.6)	38 (43.2)	29 (31.5)	37 (42.0)	23 (26.1)
	70 以上 80 未満	21 (23.6)	10 (11.4)	15 (16.3)	12 (13.6)	15 (17.0)
	80 以上 90 未満	0 ( 0.0)	3 ( 3.4)	1 ( 1.1)	2 ( 2.3)	3 ( 3.4)
	90 以上	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	mean (SD)	61.4 ( 9.7)	60.2 ( 9.8)	58.6 (10.2)	61.0 ( 8.6)	59.6 (10.8)
麻酔方法 <sup>a)</sup>	全身麻酔	62 (69.7)	61 (69.3)	63 (68.5)	64 (72.7)	63 (71.6)
	硬膜外麻酔	50 (56.2)	51 (58.0)	50 (54.3)	49 (55.7)	46 (52.3)
	腰椎麻酔 (脊椎麻酔)	53 (59.6)	51 (58.0)	58 (63.0)	51 (58.0)	56 (63.6)

a : 複数回答あり

有効性

[主要評価項目]

静脈血栓塞栓症発現率



安全性

[主要評価項目]

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

	エドキサバン 5mg 群 (n=103)	エドキサバン 15mg 群 (n=106)	エドキサバン 30mg 群 (n=103)	エドキサバン 60mg 群 (n=106)	プラセボ群 (n=102)
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	2.9% (3例)	3.8% (4例)	3.9% (4例)	4.7% (5例)	3.9% (4例)
95%信頼区間 (%)	1.0, 8.2	1.5, 9.3	1.5, 9.6	2.0, 10.6	1.5, 9.7
Fisher の直接確率計算法 (vs プラセボ群)	$P=0.721$	$P=1.000$	$P=1.000$	$P=1.000$	—
Cochran-Armitage 検定	$P=0.332$				—

[副次評価項目]

主な副作用発現状況 (エドキサバン群の発現率が5%以上)

	エドキサバン 5mg 群 (n=103)	エドキサバン 15mg 群 (n=106)	エドキサバン 30mg 群 (n=103)	エドキサバン 60mg 群 (n=106)	プラセボ群 (n=102)
発現例数 (%)	31 (30.1)	44 (41.5)	42 (40.8)	44 (41.5)	27 (26.5)
発現件数	59	91	75	94	57
副作用の種類	発現例数 (%)				
ALT (GPT) 増加	4 ( 3.9)	6 ( 5.7)	5 ( 4.9)	5 ( 4.7)	5 (4.9)
AST (GOT) 増加	4 ( 3.9)	6 ( 5.7)	4 ( 3.9)	3 ( 2.8)	2 (2.0)
血中 LDH 増加	12 (11.7)	15 (14.2)	14 (13.6)	14 (13.2)	9 (8.8)
$\gamma$ -GTP 増加	7 ( 6.8)	10 ( 9.4)	5 ( 4.9)	10 ( 9.4)	6 (5.9)
尿中血陽性	2 ( 1.9)	4 ( 3.8)	5 ( 4.9)	6 ( 5.7)	1 (1.0)
血小板数増加	7 ( 6.8)	13 (12.3)	9 ( 8.7)	6 ( 5.7)	4 (3.9)
血中 ALP 増加	6 ( 5.8)	10 ( 9.4)	5 ( 4.9)	8 ( 7.5)	7 (6.9)

② 人工膝関節全置換術 (TKA) 施行患者におけるエノキサパリンを対照とした日台共同比較試験 (J302)<sup>3)</sup>

## 方法

目的	人工膝関節全置換術 (TKA) 施行患者を対象とし、ダブルダミー法による無作為化二重盲検並行群間比較試験により、本剤 30mg 1 日 1 回投与の VTE 予防効果について、エノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回投与に対する非劣性の検証を検討する。また、本剤 30mg 1 日 1 回投与の安全性について、エノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回投与と比較する。
試験デザイン	多施設日台共同、無作為化、二重盲検 (ダブルダミー)、並行群間比較
対象	初めて TKA (片側 TKA) が施行される 20 歳以上 85 歳未満の患者 (日本人、台湾人) (本試験で置換術を実施する患肢とは別の TKA 施行の既往のある患者も含めた。)
投与方法	投与薬剤 (例数: 安全性評価対象例) ・エドキサバン群 (354 例) : エドキサバン 30mg 1 日 1 回経口投与 ・エノキサパリン群 (349 例) : エノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回皮下注射 投与期間: 11~14 日間
主な除外基準	1. 出血性リスクの高い患者 2. 血栓塞栓症のリスクが高い患者 3. 体重が 40kg 未満の患者 4. 重度の腎障害 (CL <sub>cr</sub> 30mL/min 未満) のある患者
評価項目	[有効性*] 主要評価項目: 静脈血栓塞栓症発現率 副次評価項目: ①以下の血栓塞栓症イベントを 1 つ以上発現した患者の割合 症候性 DVT/近位 DVT/症候性 PTE/VTE に関連した死亡 ②無症候性もしくは症候性 DVT(静脈造影検査、超音波検査、CT 検査等)の発現率 ③症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率 ④症候性 PTE (肺シンチグラフィ、肺動脈造影検査、CT 検査等) の発現率 ⑤VTE に関連した死亡率 ⑥全死亡率  [安全性*] 大出血の発現率、臨床的に重要な出血の発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血、小出血) の発現率、有害事象の発現率、副作用の発現率 <解析方法> VTE 発現率について、非劣性限界値を 5%として上乗せ法により Z 検定統計量を用いてエドキサバン群のエノキサパリン群に対する非劣性を検証 (有意水準片側 0.025) し、エドキサバン群の非劣性が検証できた場合に限り、優越性について検証した ( $\chi^2$ 検定、有意水準両側 0.05)。 *: 「V.5. (1)臨床データパッケージ【注釈】3)」参照

## 結果

患者背景は次表のとおりである。

有効性では、主要評価項目である VTE 発現率は、本剤群 7.4% (22/299)、エノキサパリン群 13.9% (41/295) であり、発現率の群間差 (本剤群の発現率-エノキサパリン群の発現率、以下同様) は-6.5% (95%信頼区間 (正規近似) -11.6%, -1.6%) であった。非劣性限界値 5%をエノキサパリン群に上乗せし、有意水準片側 0.025 で Z 検定を行ったところ、本剤群がエノキサパリン群を有意に下回り ( $P < 0.001$ )、本剤群のエノキサパリン群に対する非劣性が検証された。また VTE 発現率についての非劣性が検証できたため、事前に計画していたとおり  $\chi^2$  検定によって群間比較を行ったところ (有意水準両側 0.05)、本剤群の VTE 発現率は、エノキサパリン群よりも統計学的に有意に低く ( $P = 0.010$ )、エノキサパリン群に対する本剤群の優越性も示された。

日本人集団のみでの VTE 発現率は、本剤群 7.3% (20/273)、エノキサパリン群 12.2% (33/270) であり、全体集団 (本剤群 7.4% (22/299)、エノキサパリン群 13.9% (41/295)) と一致した結果が得られた。日本人集団での発現率の群間差は-4.9% (95%信頼区間 (正規近似) -10.0%, 0.1%) であった。

症候性 PTE 及び VTE に関連した死亡は認められなかった。無症候性 DVT と症候性 DVT の発現率は、

本剤群 7.4% (22/299)、エノキサパリン群 13.9% (41/295)、発現率の群間差は-6.5% (95%信頼区間 (スコア法) -11.6% , -1.6%) であり、エノキサパリン群に対して本剤群での発現率が有意に低かった。また、症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率は本剤群 1.3% (4/299)、エノキサパリン群 0.7% (2/295) であった。

安全性では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は次表のとおりであり、投与群間に有意な差は認められなかった。大出血は本剤群で 4 例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が 2g/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 2g/dL を超えて低下した症例が 1 例であった。発現率が 5%以上の副作用発現状況は次表のとおりである。

以上より、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与の有効性と安全性のバランスは、エノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回皮下注射よりも優れていると考えられる。

\* : 輸血の 1 単位は約 200mL

患者背景

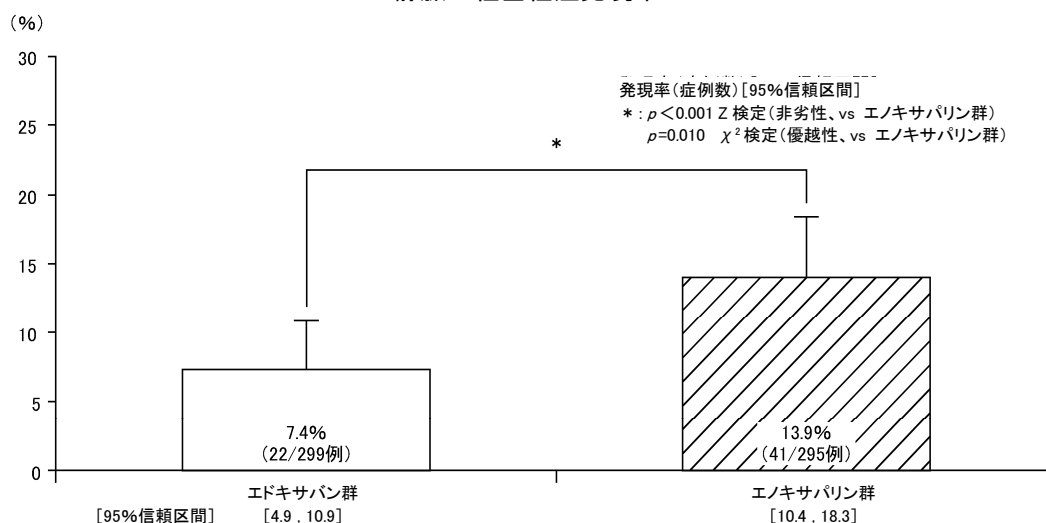
		例数 (%)	
		エドキサバン群 (n=299)	エノキサパリン群 (n=295)
性別	男性	54 (18.1)	66 (22.4)
	女性	245 (81.9)	229 (77.6)
年齢 (歳)	mean (SD)	72.6 ( 7.5)	72.1 ( 7.8)
体重 (kg)	40 以上 50 未満	54 (18.1)	41 (13.9)
	50 以上 60 未満	106 (35.5)	97 (32.9)
	60 以上 70 未満	82 (27.4)	96 (32.5)
	70 以上 80 未満	42 (14.0)	48 (16.3)
	80 以上	15 ( 5.0)	13 ( 4.4)
	mean (SD)	59.6 (11.2)	60.7 (10.4)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	50 未満	30 (10.0)	35 (11.9)
	50 以上 80 未満	167 (55.9)	147 (49.8)
	80 以上	102 (34.1)	113 (38.3)
	mean (SD)	75.7 (22.5)	77.3 (25.3)
原疾患	変形性膝関節症	260 (87.0)	257 (87.1)
	関節リウマチ	32 (10.7)	30 (10.2)
	その他	7 ( 2.3)	8 ( 2.7)
麻酔方法 a)	全身麻酔	222 (74.2)	213 (72.2)
	硬膜外麻酔	119 (39.8)	124 (42.0)
	腰椎麻酔 (脊椎麻酔)	142 (47.5)	143 (48.5)
	その他	36 (12.0)	38 (12.9)
	全身麻酔以外	77 (25.8)	82 (27.8)
理学療法 a)	間欠的空気圧迫法 (足底)	153 (51.2)	156 (52.9)
	間欠的空気圧迫法 (下腿、大腿)	69 (23.1)	72 (24.4)
	弾性ストッキング	185 (61.9)	182 (61.7)

a : 重複集計あり

## 有効性

[主要評価項目]

## 静脈血栓塞栓症発現率



## 安全性

## 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

		エドキサバン群 (n=354)	エノキサパリン群 (n=349)
全体集団	大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	6.2% (22例)	3.7% (13例)
	95%信頼区間 (%)	4.1, 9.2	2.2, 6.3
	$\chi^2$ 検定	$P=0.129$	
日本人集団		エドキサバン群 (n=323)	エノキサパリン群 (n=323)
	大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	6.2% (20例)	4.0% (13例)
	95%信頼区間 (%)	4.0, 9.4	2.4, 6.8

## 主な副作用発現状況 (エドキサバン群もしくはエノキサパリン群の発現率が5%以上)

	エドキサバン群 (n=354)	エノキサパリン群 (n=349)
発現例数 (%)	135 (38.1)	172 (49.3)
発現件数	236	396
副作用の種類	発現例数 (%)	
皮下出血	22 (6.2)	26 (7.4)
ALT (GPT) 増加	21 (5.9)	86 (24.6)
AST (GOT) 増加	9 (2.5)	82 (23.5)
$\gamma$ -GTP 増加	31 (8.8)	60 (17.2)

MedDRA/J V.12.0

③ 人工股関節全置換術 (THA) 施行患者におけるエノキサパリンを対照とした多施設比較試験 (J304) <sup>4)</sup>

## 方法

目的	人工股関節全置換術 (THA) 施行患者を対象とし、ダブルダミー法による無作為化二重盲検並行群間比較試験により、本剤30mg 1日1回投与のVTE予防効果について、エノキサパリン2,000IU 1日2回投与に対する非劣性の検証を行う。本剤30mg 1日1回投与の安全性について、エノキサパリン2,000IU 1日2回投与と比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検 (ダブルダミー) 、並行群間比較
対象	初めて THA (片側 THA) が施行される 20 歳以上 85 歳未満の患者
投与方法	投与薬剤 (例数: 安全性評価対象例) ・エドキサバン群 (303例) : エドキサバン30mg 1日1回経口投与 ・エノキサパリン群 (301例) : エノキサパリン2,000IU 1日2回皮下注射 投与期間: 11~14 日間
主な除外基準	1. 出血性リスクの高い患者 2. 血栓塞栓症のリスクが高い患者 3. 体重が 40kg 未満の患者 4. 重度の腎障害 (CL <sub>CR</sub> 30mL/min 未満) のある患者
評価項目	[有効性*] 主要評価項目: 静脈血栓塞栓症発現率 副次評価項目: ①以下の血栓塞栓症イベントを 1 つ以上発現した患者の割合 症候性 DVT/近位 DVT/症候性 PTE/VTE に関連した死亡 ②無症候性もしくは症候性 DVT(静脈造影検査、超音波検査、CT 検査等)の発現率 ③症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率 ④症候性 PTE (肺シンチグラフィ、肺動脈造影検査、CT 検査等) の発現率 ⑤VTE に関連した死亡率 ⑥全死亡率 [安全性*] 大出血の発現率、臨床的に重要な出血の発現率、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 出血性イベント (大出血、臨床的に重要な出血、小出血) の発現率、有害事象の発現率、副作用の発現率 <解析方法> VTE 発現率について、本剤群のエノキサパリン群に対する非劣性を、非劣性限界値 8%、有意水準片側 0.025 で Farrington & Manning の方法により検証し、本剤群の非劣性が検証できた場合に限り、本剤群とエノキサパリン群との群間差の 95%信頼区間の上限を評価すること (上限が 0 を下回るか否か) により、本剤のエノキサパリン群に対する優越性を検証した ( $\chi^2$ 検定、有意水準片側 0.05)。 *: 「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】3」参照

注) 本剤の「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には、エドキサバンとして 30mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 結果

患者背景は次表のとおりである。

有効性では、主要評価項目である VTE 発現率は、本剤群 2.4% (6/255)、エノキサパリン群 6.9% (17/248) であり、非劣性限界値を 8%、有意水準を片側 0.025 として Farrington & Manning の検定を行った結果、本剤群のエノキサパリン群に対する非劣性が検証された ( $P < 0.001$ )。そのため、事前に計画していたとおり、本剤群とエノキサパリン群の VTE 発現率の差の 95%信頼区間の上限を確認した。本剤群とエノキサパリン群の発現率の群間差 (本剤群の発現率—エノキサパリン群の発現率) は -4.5%、差の 95%信頼区間は (-8.6% , -0.9%) で、95%信頼区間の上限が 0 を下回り、本剤群のエノキサパリン群に対する優越性も検証された。

症候性 DVT、症候性 PTE 及び VTE に関連した死亡は認められなかった。近位 DVT の発現率は、本剤群 0.4% (1/255)、エノキサパリン群 0.8% (2/248) で、群間に有意な差は認められなかった (群

間差-0.4%、95%信頼区間 -2.5% , 1.5%)。

安全性では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は次表のとおりであり、投与群間に有意な差は認められなかった ( $\chi^2$ 検定、 $P=0.475$ )。大出血は、本剤群では2例(皮下出血1例、創傷出血1例)に発現し、いずれも2g/dLを超えるヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血であった。エノキサパリン群では大出血が6例(皮下出血2、出血性関節症1、出血性十二指腸潰瘍2、創傷出血1例)に発現し、いずれも2g/dLを超えるヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血であり、出血性関節症と創傷出血の各1例では4単位を超える輸血(貯血した自己血輸血を除く)を要する臨床的に明らかな出血、出血性関節症1例はさらに再手術を要する出血であった。

発現率が5%以上の副作用発現状況は次表のとおりである。

以上より、本剤30mg 1日1回経口投与の有効性と安全性のバランスは、エノキサパリン2,000IU 1日2回皮下注射よりも優れていると考えられる。

### 患者背景

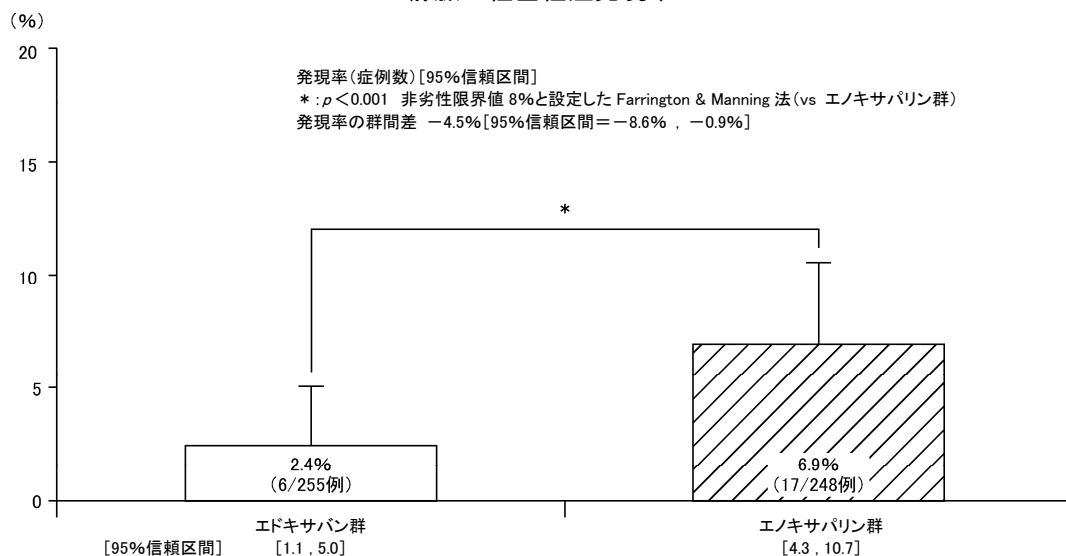
例数 (%)

		エドキサバン群 (n=255)	エノキサパリン群 (n=248)
性別	男性	35 (13.7)	36 (14.5)
	女性	220 (86.3)	212 (85.5)
年齢 (歳)	mean (SD)	62.8 ( 9.6)	62.8 ( 9.7)
体重 (kg)	40 以上 50 未満	54 (21.2)	58 (23.4)
	50 以上 60 未満	106 (41.6)	99 (39.9)
	60 以上 70 未満	64 (25.1)	67 (27.0)
	70 以上 80 未満	25 ( 9.8)	15 ( 6.0)
	80 以上	6 ( 2.4)	9 ( 3.6)
	mean (SD)	57.7 ( 9.7)	57.0 ( 9.6)
CLCR (mL/min)	50 未満	14 ( 5.5)	7 ( 2.8)
	50 以上 80 未満	93 (36.5)	91 (36.7)
	80 以上	148 (58.0)	150 (60.5)
	mean (SD)	89.6 (29.6)	88.9 (26.5)
原疾患	変形性股関節症	226 (88.6)	213 (85.9)
	関節リウマチ	4 ( 1.6)	10 ( 4.0)
	その他	25 ( 9.8)	25 (10.1)
麻酔方法 <sup>a)</sup>	全身麻酔	219 (85.9)	218 (87.9)
	硬膜外麻酔	123 (48.2)	123 (49.6)
	腰椎麻酔 (脊椎麻酔)	109 (42.7)	103 (41.5)
	その他	14 ( 5.5)	14 ( 5.6)
	全身麻酔なし	36 (14.1)	30 (12.1)
理学療法 <sup>a)</sup>	間欠的空気圧迫法 (足底)	137 (53.7)	135 (54.4)
	間欠的空気圧迫法 (下腿、大腿)	120 (47.1)	114 (46.0)
	弾性ストッキング	209 (82.0)	201 (81.0)

a : 重複集計あり

有効性  
[主要評価項目]

静脈血栓塞栓症発現率



安全性

大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

	エドキサバン群 (n=303)	エノキサパリン群 (n=301)
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率 (例数)	2.6% (8例)	3.7% (11例)
95%信頼区間 (%)	1.3, 5.1	2.1, 6.4
$\chi^2$ 検定	$P=0.475$	

主な副作用発現状況 (エドキサバン群もしくはエノキサパリン群の発現率が5%以上)

	エドキサバン群 (n=303)	エノキサパリン群 (n=301)
発現例数 (%)	121 (39.9)	177 (58.8)
発現件数	198	439
副作用の種類	発現例数 (%)	
皮下出血	11 ( 3.6)	18 ( 6.0)
ALT (GPT) 増加	25 ( 8.3)	121 (40.2)
AST (GOT) 増加	13 ( 4.3)	94 (31.2)
$\gamma$ -GTP 増加	38 (12.5)	76 (25.2)
尿中血陽性	19 ( 6.3)	11 ( 3.7)
血中 ALP 増加	12 ( 4.0)	38 (12.6)

MedDRA/J V.12.0



④ 股関節骨折手術（HFS）施行患者におけるエノキサパリンを対照とした多施設比較試験（J303）<sup>5)</sup>

## 方法

目的	股関節骨折手術（HFS）施行患者を対象とし、本剤 30mg 1 日 1 回を 11～14 日間投与した時の安全性及び有効性を検討する。エノキサパリンをオープンラベルの参照薬として設定し、安全性及び有効性について既承認薬との位置関係を把握する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対象	大腿骨頸部内側骨折、又は大腿骨頸部外側（大腿骨転子部、転子下）骨折で 10 日以内に手術を施行する 20 歳以上の患者（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫装置等の理学療法の併用も可。）
投与方法	投与薬剤（例数：安全性評価対象例） ・エドキサバン群（59例）：エドキサバン30mg 1日1回経口投与 ・エノキサパリン群（29例）：エノキサパリン2,000IU1日2回皮下注射 （参考として設定した群（参照薬）であり、統計学的な比較対照群ではない。） 投与期間：11～14 日間
主な除外基準	1. 出血性リスクの高い患者 2. 血栓塞栓症のリスクが高い患者 3. 体重が40kg未満の患者 4. 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者
評価項目	<p>[有効性*]  副次評価項目：静脈血栓塞栓症発現率  ①下の血栓塞栓症イベントを1つ以上発現した患者の割合  DVT（投与終了時の両側下肢の静脈造影）／規定の静脈造影前に確認された DVT／症候性 PTE（肺シンチグラフィ、肺動脈造影検査、CT 検査等）  ②以下の血栓塞栓症イベントを1つ以上発現した患者の割合  症候性 DVT／近位 DVT／症候性 PTE／VTE（DVT もしくは PTE）に関連した死亡  ③無症候性 DVT もしくは症候性 DVT（静脈造影検査、超音波検査、CT 検査）の発現率  ④症候性 DVT もしくは近位 DVT の発現率  ⑤確定診断された症候性 PTE の発現率  ⑥VTE に関連した死亡率 ⑦全死亡率</p> <p>[安全性*]  主要評価項目：①大出血又は臨床的に重要な出血の発現率  ②出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、又は小出血）の発現率  副次評価項目：①各出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、又は小出血）の発現率  ②有害事象の発現率  ③副作用の発現率  ④バイタルサイン及び臨床検査値の経時的推移</p> <p>*：「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】3」参照</p>

## 結果

患者背景は次表のとおりである。

有効性では、VTE 発現率は次表のとおりで、本剤群 6.5%（3/46）、エノキサパリン群 3.7%（1/27）であった。VTE の内訳は、いずれも遠位無症候性 DVT であり、症候性 PTE 及び症候性 DVT は認められなかった。血栓塞栓性イベント発現率にも、投与群間に明確な差は認められなかった。

安全性では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は次表のとおりであった。大出血は本剤群 1 例（胃腸出血）、エノキサパリン群 1 例（処置後血腫）に認められ、いずれもヘモグロビン量が 2g/dL を超えて低下した症例であった。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率及び出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、又は小出血）の発現率には、いずれも投与群間で明確な差は認められなかった。発現率が 5%以上の副作用発現状況は次表のとおりである。本剤群のみに特異的な有害事象は認められなかった。以上より、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与時の安全性と有効性のバランスは、参照薬としたエノキサパリン 2,000IU 1 日 2 回皮下注射時と比較して大きな違いはないと考えられた。

## 患者背景

		例数 (%)	
		エドキサバン群 (n=59)	エノキサパリン群 (n=29)
年齢 (歳)	mean (SD)	76.5 (11.0)	75.6 (12.0)
性別	男性	11 (18.6)	7 (24.1)
	女性	48 (81.4)	22 (75.9)
体重 (kg)	mean (SD)	52.3 ( 8.4)	55.1 (10.0)
CLCR (mL/min)	50 未満	24 (40.7)	8 (27.6)
	50 以上 80 未満	23 (39.0)	10 (34.5)
	80 以上	12 (20.3)	11 (37.9)
麻酔方法 <sup>a)</sup>	全身麻酔	16 (27.1)	3 (10.3)
	硬膜外麻酔	0	0
	腰椎麻酔 (脊椎麻酔)	45 (76.3)	26 (89.7)
	その他	3 ( 5.1)	0
理学療法 <sup>a)</sup>	間欠的空気圧迫法 (足底)	16 (27.1)	8 (27.6)
	間欠的空気圧迫法 (下腿、大腿)	13 (22.0)	7 (24.1)
	弾性ストッキング	47 (79.7)	20 (69.0)

a : 複数回答あり

## 有効性

## [副次評価項目]

## 静脈血栓塞栓症発現率

	エドキサバン群 (n=46)	エノキサパリン群 (n=27)
静脈血栓塞栓症発現率 (例数)	6.5% (3 例)	3.7% (1 例)
95%信頼区間 (%)	2.2 , 17.5	0.7 , 18.3

## 安全性

## [主要評価項目]

## 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

	エドキサバン群 (n=59)	エノキサパリン群 (n=29)
大出血又は臨床的に重要な 出血の発現率 (例数)	3.4% (2 例)	6.9% (2 例)
95%信頼区間 (%)	0.9 , 11.5	1.9 , 22.0

[副次評価項目]

主な副作用発現状況（エドキサバン群もしくはエノキサパリン群の発現率が5%以上）

	エドキサバン群 (n=59)	エノキサパリン群 (n=29)
発現例数 (%)	22 (37.3)	11 (37.9)
発現件数	28	21
副作用の種類	発現例数 (%)	
ALT (GPT) 増加	0	3 (10.3)
AST (GOT) 増加	0	4 (13.8)
γ-GTP 増加	2 (3.4)	3 (10.3)
尿中血陽性	4 (6.8)	1 (3.4)
処置後血腫	1 (1.7)	2 (6.9)

MedDRA/J V.12.0

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

【心房細動患者】

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国内第Ⅲ相試験（J307）<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、並行群間比較試験
目的	高度腎機能障害（CL <sub>CR</sub> 15mL/min 以上 30mL/min 未満 [血液透析患者を除く]）を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とし、エドキサバン 15mg を 1日 1回 12週間投与したときの安全性及び薬物動態を、腎機能正常又は軽度腎機能障害（CL <sub>CR</sub> 50mL/min 以上）を有する非弁膜症性心房細動患者でのエドキサバン 30mg 又は 60mg の 1日 1回 12週間投与を対照として比較・検討する。
対象	過去 12 ヶ月以内に心房細動が確認され、抗凝固療法の適応がある、CHADS <sub>2</sub> スコア <sup>a)</sup> 1点以上の非弁膜症性心房細動患者で、高度腎機能障害（Cockcroft-Gault 式から算出される CL <sub>CR</sub> が、15mL/min 以上 30mL/min 未満）、あるいは腎機能正常又は軽度腎機能障害（CL <sub>CR</sub> 50mL/min 以上）の患者。ただし、血液透析患者を除く。 高度腎機能障害 15mg 群 50 例、腎機能正常又は軽度腎機能障害 30mg 群 22 例及び 60mg 群 21 例 a: CHADS <sub>2</sub> スコア：うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を 2 点とする。
方法	<p>b: 調整期 ワルファリンが投与されていて PT-INR2.0 以上の場合：調整期に入り PT-INR2.0 未満に調整 ワルファリンが投与されていても PT-INR2.0 未満の場合：ワルファリンを終了し、エドキサバンの投与を開始 ワルファリンが投与されていない場合：エドキサバンの投与を開始</p> <p>c: 用量調整因子（腎機能正常又は軽度腎機能障害患者にのみ適用） 体重 60kg 以下、もしくはキニジン又はベラパミルが投与されている場合</p>

## V. 治療に関する項目

評価項目	安全性：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率、出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血の合計）発現率、大出血の発現率、臨床的に重要な出血の発現率など 注）出血性イベントの定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】1」参照（ただし、全血1単位は約200mL）
------	--

注）本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

### 患者背景

背景因子	例数 (%)		
	高度腎機能障害 <エドキサバン 15mg 群> (n=50)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 30mg 群> (n=22)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 60mg 群> (n=21)
用量別例数	エドキサバン 15mg : 50 例	エドキサバン 30mg : 14 例 エドキサバン 15mg : 8 例	エドキサバン 60mg : 13 例 エドキサバン 30mg : 8 例
性別			
男性	28 ( 56.0)	18 ( 81.8)	14 ( 66.7)
女性	22 ( 44.0)	4 ( 18.2)	7 ( 33.3)
年齢 (歳)	mean (SD)	68.0 ( 8.91)	72.2 ( 4.58)
体重 (kg)	mean (SD)	65.0 ( 12.33)	67.0 ( 11.53)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	15 以上 30 未満	—	—
	50 以上 80 以下	15 ( 68.2)	15 ( 71.4)
	80 超	7 ( 31.8)	6 ( 28.6)
	mean (SD)	74.0 ( 24.43)	68.3 ( 12.84)
腎疾患の合併	あり	3 ( 13.6)	1 ( 4.8)
	糸球体腎炎	1 ( 4.5)	0
	慢性腎不全	1 ( 4.5)	0
	糖尿病性腎症	0	0
	腎硬化症	1 ( 4.5)	0
	その他の腎疾患	1 ( 4.5)	1 ( 4.8)
CHADS <sub>2</sub> スコア	3 以下	22 (100.0)	19 ( 90.5)
	4 以上	0	2 ( 9.5)
	mean (SD)	1.7 ( 0.94)	2.0 ( 1.10)

### 結果

#### 安全性

##### ① 臨床的に重要な出血の発現率

大出血は認められず、臨床的に重要な出血が、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 60mg (減量した場合は 30mg) 群>の1例 (4.8%) に認められた。

##### 臨床的に重要な出血の発現率

	高度腎機能障害 <エドキサバン 15mg 群> (n=50)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 30mg 群> (n=22)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 60mg 群> (n=21)
臨床的に重要な出血の発現率 (例数) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	— (0 例) [0.0, 7.1]	— (0 例) [0.0, 14.9]	4.8% (1 例) [0.8, 22.7]
高度腎機能障害群との発現率の差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	0.0 [−7.1, 14.9]	4.8 [−3.4, 22.7]

a : score 法

## ② 出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血、及び小出血）の発現率

すべての出血性イベント発現率は、高度腎機能障害<エドキサバン 15mg 群>で 20.0%、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群>で 22.7%、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群>で 23.8%であった。

## 出血性イベントの発現率

	高度腎機能障害 <エドキサバン 15mg 群> (n=50)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 30mg 群> (n=22)	腎機能正常又は 軽度腎機能障害 <エドキサバン 60mg 群> (n=21)
出血性イベントの発現率 (例数) [95%信頼区間] a)	20.0% (10 例) [11.2, 33.0]	22.7% (5 例) [10.1, 43.4]	23.8% (5 例) [10.6, 45.1]
高度腎機能障害群との発現率の差 [95%信頼区間] a)	—	2.7 [-15.4, 25.2]	3.8 [-14.7, 26.8]

a : score 法

## ③ 副作用発現状況

副作用の発現率は、高度腎機能障害<エドキサバン 15mg 群>で 24.0% (12/50 例)、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）群>で 18.2% (4/22 例)、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 60mg（減量した場合は 30mg）群>で 23.8% (5/21 例)であった。主な副作用は、高度腎機能障害<エドキサバン 15mg 群>では血尿 6.0% (3/50 例)、皮下出血及び便潜血 4.0% (2/50 例)、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 30mg 群>では尿中血陽性 9.1% (2/22 例)、腎機能正常又は軽度腎機能障害<エドキサバン 60mg 群>では血尿 19.0% (4/21 例)であった。

## 【静脈血栓塞栓症患者】

該当資料なし

## 【下肢整形外科手術施行患者】

該当資料なし

## &lt;参考&gt;特殊な病態（高齢者、低体重、腎機能障害、肝機能障害）患者における試験成績

以下は、いくつかの臨床試験成績を併合し解析を行った結果である。

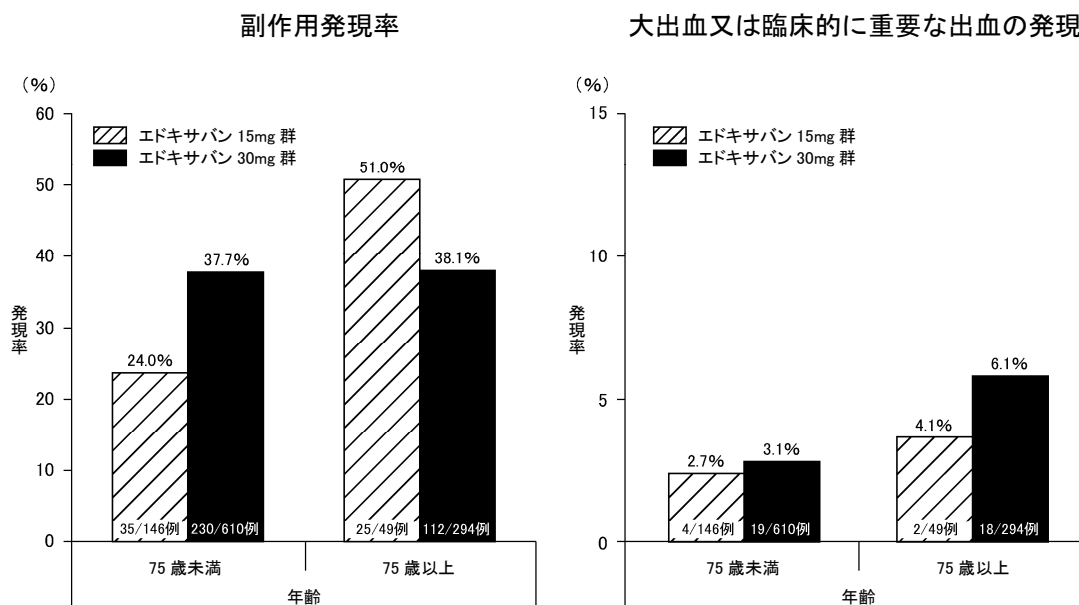
国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者対象の以下の試験（合計 1099 例）で、内訳は、国内 TKA 後期第Ⅱ相試験<sup>7)</sup> (209 例)、日台 TKA 第Ⅲ相試験<sup>3)</sup> (354 例)、日台 THA 後期第Ⅱ相試験<sup>6)</sup> (174 例)、国内 THA 第Ⅲ相試験<sup>4)</sup> (303 例)、国内 HFS 第Ⅲ相試験<sup>5)</sup> (59 例)である。

注) ( )内は、本剤 15mg 投与例と 30mg 投与例の合計例数

① 高齢者

30mg 群での副作用発現率について、75 歳未満と 75 歳以上にサブグループ化した場合、年齢による差は認められなかった。

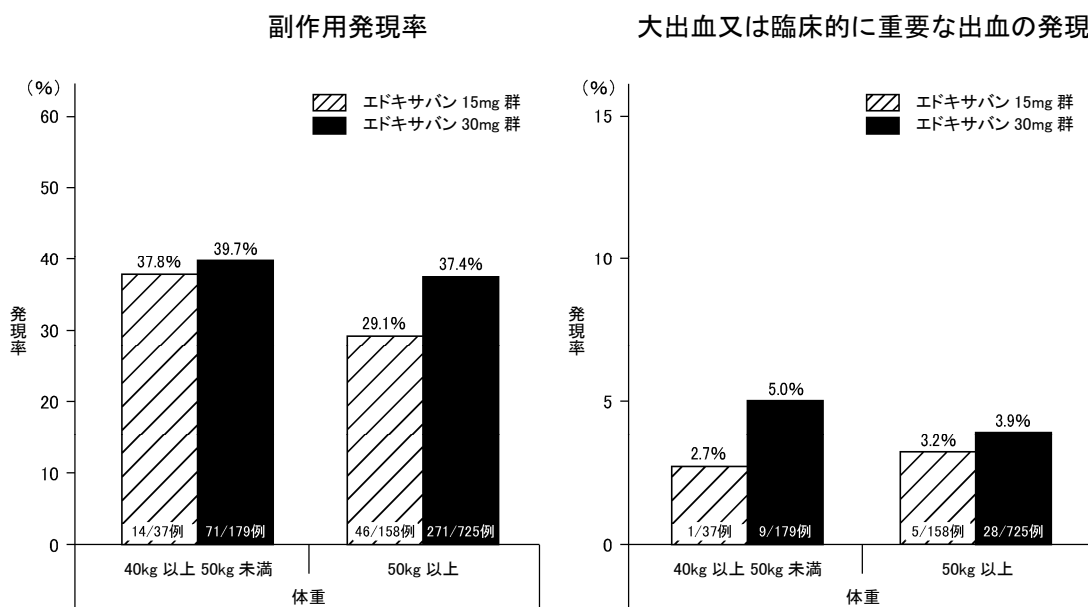
30mg 群での大出血又は臨床的に重要な出血は、75 歳未満 3.1% (19/610 例)、75 歳以上 6.1% (18/294 例) であった。



② 低体重

30mg 群での副作用発現率については、体重 40kg 以上 50kg 未満・50kg 以上にサブグループ化した場合、体重が軽い患者で発現率が高まる傾向は認められなかった。

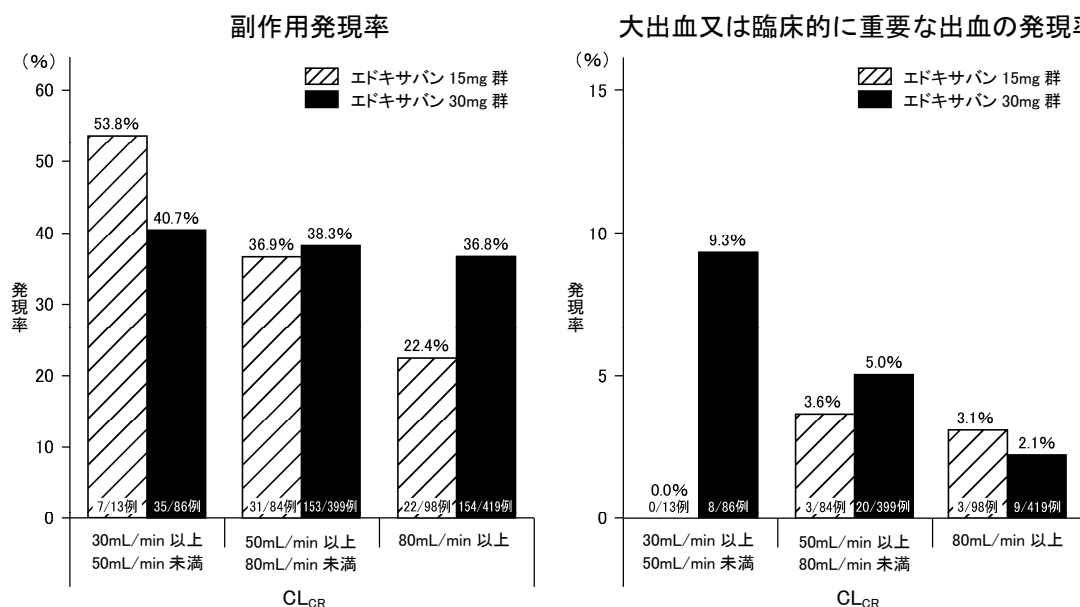
30mg 群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、40kg 以上 50kg 未満 5.0% (9/179 例)、50kg 以上 3.9% (28/725 例) であった。



## ③ 腎機能障害患者

30mg 群での副作用発現率について、 $CL_{CR}30\text{mL}/\text{min}$  以上  $50\text{mL}/\text{min}$  未満、 $50\text{mL}/\text{min}$  以上  $80\text{mL}/\text{min}$  未満、 $80\text{mL}/\text{min}$  以上にサブグループ化した場合、腎機能の程度による差は認められなかった。

30mg 群での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、 $CL_{CR}30\text{mL}/\text{min}$  以上  $50\text{mL}/\text{min}$  未満 9.3% (8/86 例)、 $50\text{mL}/\text{min}$  以上  $80\text{mL}/\text{min}$  未満 5.0% (20/399 例)、 $80\text{mL}/\text{min}$  以上 2.1% (9/419 例) であった。



## ④ 肝機能障害患者

AST 又は ALT が施設基準値上限の 2 倍以上、もしくは総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以上を示す肝機能障害患者は除外したため、臨床的に明らかな肝機能障害を有する患者での安全性に関する情報は得られていない。

AST、ALT 又は総ビリルビン値が施設基準値上限を上回っていた患者で肝機能異常発現率が高まることはなかった。

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査－下肢整形外科手術<sup>13)</sup>（終了）

目的	下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制に対する本剤の使用実態下での安全性（未知の副作用の検出、副作用の発生状況等）及び有効性に関する疑問点又は問題点の検出
対象患者	膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術に対し新規に本剤を投与した患者
調査方法	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 2,406 例、安全性評価対象症例数 2,353 例、有効性評価対象症例 2,353 例（予定症例数 2,000 例）
調査期間等	調査期間：2012 年 2 月 1 日～2013 年 3 月 31 日、観察期間：2 ヶ月
調査項目	患者背景及び主な VTE の付加的な危険因子、手術に関する情報、本剤の投与状況、本剤以外の抗血栓剤及び他の併用薬剤の投与状況、VTE の理学的予防法、臨床経過・臨床検査値、有害事象・副作用、出血性副作用（重点調査項目）及び症候性 VTE の発現状況
調査結果	副作用発現率は 8.92%（210 例）、重篤副作用の発現率は 0.64%（15 例）であり、いずれも回復又は軽快した。出血性副作用の発現率は、全出血 4.42%（104 例）、大出血 1.10%（26 例）、臨床的に重要な出血 0.98%（23 例）、小出血 2.34%（55 例）であった。出血性副作用の発現に影響を及ぼす要因として、肝疾患、手術終了日から本剤投与開始日までの日数が示唆された。症候性 VTE の発現率は 0.38%（9 例）であり、いずれも回復又は軽快した。

## ② 特定使用成績調査－非弁膜症性心房細動患者（長期使用）－（終了）

目的	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対する本剤の使用実態下での長期的な安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認
対象患者	本剤投与時点で以下の基準に合致する患者 (1) 虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として本剤を初めて投与する非弁膜症性心房細動患者 (2) 契約期間内（施設毎の契約書に基づく契約期間）かつ登録期間内に本剤の投与を開始した患者 (3) 長期観察が可能な患者 (4) 文書同意が得られた患者
調査方法	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 11,469 例、安全性評価対象症例数 11,190 例、有効性評価対象症例 11,140 例（予定症例数 10,000 例）
調査期間等	調査期間：2015 年 4 月 13 日～2019 年 9 月 30 日、観察期間：2 年
調査項目	患者背景、心房細動の罹患及び過去の治療歴、手術歴、出血の既往、既往歴（出血以外）・合併症、本剤及び併用薬剤の投与状況、心房細動に対する非薬物療法の実施状況、心房細動治療以外の侵襲的手技（小手術を含む）の実施状況、血液凝固検査、臨床経過・臨床検査値、イベント・有害事象（出血性有害事象を含む）
調査結果	副作用の発現割合は 11.87%（1,328 例）であり、その多くは出血関連事象（鼻出血、血尿、尿中血陽性等）であった。重篤な副作用の発現割合は 3.46%（387 例）であった。出血性有害事象の発現割合は、8.30%（929 例）であり、そのうち大出血が 1.55%（173 例）、臨床的に重要な出血が 3.78%（423 例）、小出血が 3.43%（384 例）であった。イベントの発現割合は、虚血性脳卒中（TIA を除く）又は全身性塞栓症が 1.65%（184 例）、脳卒中（TIA を除く）が 2.13%（237 例）、死亡が 1.99%（222 例）、心筋梗塞が 0.19%（21 例）であった。



③ 特定使用成績調査－静脈血栓塞栓症患者（長期使用<sup>14)</sup>）－（終了）

目的	静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PTE））患者におけるVTEの治療及び再発抑制に対する本剤の使用実態下での長期的な安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認
対象患者	本剤投与時点で以下の基準に合致する患者 (1) VTE（DVT及びPTE）の治療及び再発抑制を目的として、本剤を初めて投与する患者 (2) 契約期間内（施設毎の契約書に基づく契約期間）かつ登録期間内に本剤の投与を開始した患者 (3) 文書同意が得られた患者
調査方法	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 1,724 例、安全性評価対象症例数 1,702 例、有効性評価対象症例 1,698 例（予定症例数 1,500 例以上）
調査期間等	調査期間：2015年2月1日～2018年7月31日、観察期間：1年
調査項目	患者背景、VTEの罹患状況、VTE発現時に存在したリスク因子、既往歴、合併症、本剤及び併用薬剤の投与状況、VTEに対する非薬物療法、侵襲的手技、血液凝固検査、臨床経過・臨床検査値、VTEの再発・有害事象（出血性有害事象含む）
調査結果	副作用の発現割合は13.57%（231例）であり、その多くは出血関連事象（血尿、貧血、鼻出血等）であった。重篤な副作用の発現割合は3.76%（64例）であった。出血性有害事象の発現割合は10.34%（176例）であり、そのうち、大出血が2.64%（45例）、臨床的に重要な出血が2.94%（50例）、小出血が5.17%（88例）であった。VTE再発割合は、本剤投与期間中（休薬期間を除く）が1.77%（30例）、観察期間中が3.83%（65例）であった。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7)その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ワルファリンカリウム、フォンダパリヌクサトリウム、エノキサパリンナトリウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

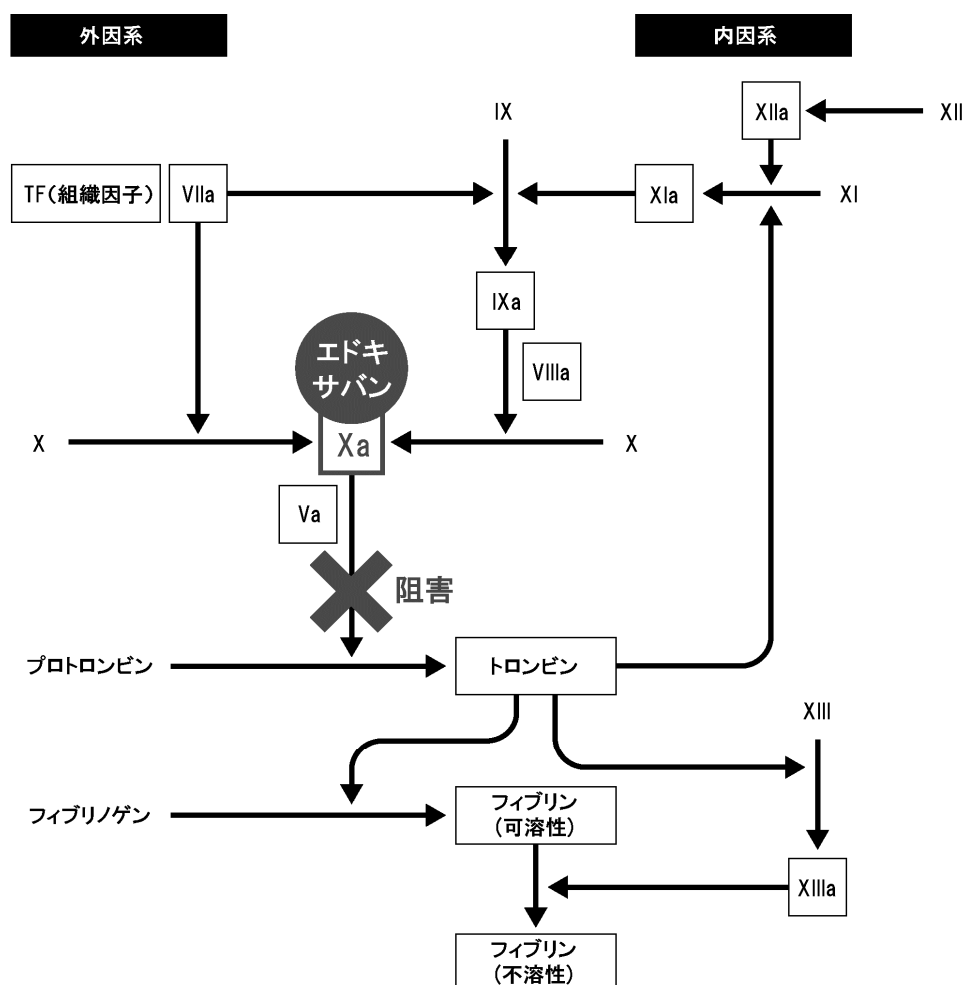
#### (1)作用部位・作用機序<sup>15)</sup>

静脈血栓は、血液凝固経路の最終産物であるフィブリンと赤血球を主体に構成されている。

活性化血液凝固第X因子（FXa）は、内因系（接触因子系）と外因系（組織因子系）の合流点に位置し、血栓形成において重要な役割を果たしている。

血液凝固カスケードにおけるFXaの役割は、プロトロンビン（第II因子）を活性化してトロンビン（活性化第II因子、FIIa）を生成することであり、生成されたトロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換し、血液凝固作用が発揮される。1分子のFXaは1分間に138分子のトロンビンを生成する。

エドキサバンは *in vitro* でヒトのFXaを可逆的、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。



監修：公益財団法人心臓血管研究所 所長 山下武志

## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) FXa 酵素阻害作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

エドキサバントシル酸塩水和物はヒトの FXa を可逆的及び競合的に阻害した。

ウサギ及びカニクイザルの FXa に対する Ki 値はヒト FXa に対する Ki 値 (0.561nM) と大きな差はなかったが、ラット FXa に対する Ki 値はヒト FXa より約 10 倍大きかった。

## Xa 酵素阻害作用

FXa 由来動物種	濃度 (U/mL)	基質	Ki (nM)
ヒト	0.005	S-2222	0.561
ラット	0.025	S-2222	6.98
ウサギ	0.005	S-2222	0.457
カニクイザル	0.025	S-2222	0.715

S-2222 : N-benzoyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-glycyl-L-arginine-p-nitroaniline

2) 選択的 FXa 阻害作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

エドキサバントシル酸塩水和物はトロンビン及び活性化血液凝固第IX因子 (FIXa) を高濃度で抑制した。

エドキサバントシル酸塩水和物の FXa 以外のセリンプロテアーゼに対する Ki 値は、FXa に対する Ki 値 (0.561nM、前項参照) より明らかに高かった。

## ヒトセリンプロテアーゼに対する阻害作用

セリンプロテアーゼ	濃度 (U/mL)	基質	Ki (μM)
トロンビン	0.03	S-2238	6.00
FIXa	6.25	Spectrozyme fIXa	41.7
rFVIIa/sTF	2nM/ 20nM	Spectrozyme fVIIa	>100
FXIa	0.25nM	S-2366	>100
トリプシン	0.3	S-2222	>100
キモトリプシン	0.005	S-2586	>100
プラスミン	0.004	S-2251	>100
rtPA	750	S-2288	>100
活性化プロテイン C	2.5nM	S-2366	>100

S-2238 : H-D-phenylalanyl-L-pipecolyl-L-arginine-p-nitroaniline

Spectrozyme fIXa : methylsulfonyl-D-cyclohexylglycyl-glycyl-arginine-p-nitroanilide

Spectrozyme fVIIa : methanesulphonyl-D-cyclohexylalanyl-butyl-arginine-p-nitroaniline

S-2366 : L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-arginine-p-nitroaniline

S-2222 : N-benzoyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-glycyl-L-arginine-p-nitroaniline

S-2586 : 3-carbomethoxypropionyl-L-arginyl-L-prolyl-L-tyrosine-p-nitroaniline

S-2251 : H-D-valyl-L-leucyl-L-lysine-p-nitroaniline

S-2288 : H-D-isoleucyl-L-prolyl-L-arginine-p-nitroaniline

3) 抗凝固作用<sup>15)</sup>

エドキサバントシル塩酸塩水和物は *in vitro* でヒト血漿におけるプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (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。

## 凝固時間 2 倍延長濃度

パラメータ	ヒト (μM)
PT	0.256
APTT	0.508
TT	4.95

4) ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用<sup>16)</sup>

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。

## ① ラット静脈血栓モデル

エドキサバントシル酸塩水和物は用量依存的に血栓重量を減少させ、2.5mg/kg で有意な作用を示した。FXa 活性は 0.5 及び 2.5mg/kg で有意に抑制された。PT は延長しなかった。以上より、ラット静脈血栓モデルにおいてエドキサバントシル酸塩水和物は 2.5mg/kg の経口投与で有効であることが示された。

## ラット静脈血栓モデル

群	用量 (mg/kg)	血栓重量# (mg)	FXa 活性 (mOD/min)	PT (sec)
対照	0	2.45±1.08	7.595±0.135	19.0±0.3
エドキサバン トシル酸塩水和物	0.1	2.60±1.11	7.850±0.337	19.2±0.4
	0.5	1.91±0.58	6.429±0.340***	18.4±0.2*
	2.5	0.73±0.59**	2.197±0.458***	18.7±0.4

\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$ 、\*\*\* $p<0.001$  Dunnett の多重比較検定 (対照群との比較)

# $p<0.001$  回帰分析 (用量依存性)

(mean±SD、n=8/群、mOD/min は 405nm で測定)

## ② ラット静脈うっ血血栓モデル

エドキサバントシル酸塩水和物は 0.5~12.5mg/kg で用量依存的かつ有意に血栓重量を減少させた。FXa 活性は 2.5 及び 12.5mg/kg で有意に抑制された。PT は 12.5mg/kg で有意に延長した。以上より、ラット静脈うっ血血栓モデルにおいてエドキサバントシル酸塩水和物は 0.5、2.5、及び 12.5mg/kg の経口投与で有効であることが示された。

## ラット静脈うっ血血栓モデル

群	用量 (mg/kg)	血栓重量# (mg)	FXa 活性# (mOD/min)	PT (sec)
対照	0	4.38±1.49	13.847±0.554	18.2±0.4
エドキサバン トシル酸塩水和物	0.5	2.03±1.39***	6.588±0.776	17.9±0.4
	2.5	0.71±0.81***	0.836±0.278**	20.6±1.9
	12.5	0.58±0.46***	0.345±0.090***	24.0±1.0***

\* $p<0.01$ 、\*\*\* $p<0.001$  パラメトリック又はノンパラメトリック Dunnett の多重比較検定 (対照群との比較)

# $p<0.001$  回帰分析 (用量依存性)

(mean±SD、n=8/群、mOD/min は 405nm で測定)

## ③ ラット動静脈シャントモデル

エドキサバントシル酸塩水和物は 0.5~12.5mg/kg で用量依存的に血栓蛋白質量を減少させ、2.5 及び 12.5mg/kg で有意な作用を示した。FXa 活性もこの 2 用量で有意に抑制された。PT は 12.5mg/kg で有意に延長した。以上より、ラット動静脈シャントモデルにおいてエドキサバントシル酸塩水和物は 2.5 及び 12.5mg/kg の経口投与で有効であることが示された

## ラット動静脈シャントモデル

群	用量 (mg/kg)	血栓蛋白質量 <sup>#</sup> ( $\mu$ g)	FXa 活性 (mOD/min)	PT (sec)
対照	0	577.4 $\pm$ 176.9	7.284 $\pm$ 0.159	18.3 $\pm$ 0.3
エドキサバン トシル酸塩水和物	0.5	509.7 $\pm$ 93.8	4.727 $\pm$ 0.579	17.5 $\pm$ 0.4
	2.5	338.6 $\pm$ 148.8*	0.994 $\pm$ 0.251**	18.4 $\pm$ 0.9
	12.5	269.0 $\pm$ 47.5**	0.493 $\pm$ 0.076***	21.3 $\pm$ 1.5*

\* $p$ <0.05、\*\* $p$ <0.01、\*\*\* $p$ <0.001 Dunnett の多重比較検定 (対照群との比較)

# $p$ <0.001 回帰分析 (用量依存性)

(mean $\pm$ SD、n=6/群、mOD/min は 405nm で測定)

## ④ ラット DIC モデル

エドキサバントシル酸塩水和物は 0.1、0.5、及び 2.5mg/kg で Thromboplastin C Plus 静注後の血小板の消費を用量依存的かつ有意に抑制した。Thrombin-antithrombin III complex (TAT) 濃度の増加及びフィブリノゲンの減少もすべての用量で有意に抑制された。FXa 活性は 0.5 及び 2.5mg/kg で有意に抑制された。以上より、ラット DIC モデルにおいてエドキサバントシル酸塩水和物は 0.1、0.5、及び 2.5mg/kg の経口投与で有効であることが示された。

## ラット DIC モデル

群	用量 (mg/kg)	血小板数 <sup>#</sup> ( $\times 10^4/\mu$ L)	FXa 活性 (mOD/min)	TAT <sup>d)</sup> (ng/mL)	フィブリノゲン (mg/dL)
シヤム <sup>a)</sup>	0	64.6 $\pm$ 4.0	8.572 $\pm$ 0.357	3.4	202.2
対照	0	39.8 $\pm$ 2.5 <sup>b)</sup>	8.689 $\pm$ 0.447	290.5 <sup>c)</sup>	124.4 <sup>c)</sup>
エドキサバン トシル酸塩水和物	0.1	47.8 $\pm$ 6.8*	8.387 $\pm$ 0.333	173.1*	157.3**
	0.5	50.2 $\pm$ 3.0**	6.125 $\pm$ 0.565***	108.3***	182.8***
	2.5	56.9 $\pm$ 6.0***	1.517 $\pm$ 0.294***	38.6***	197.4***

a : Thromboplastin C Plus の代わりに生理食塩液を静脈内投与

b : シヤム群に対して  $p$ <0.001 (Student's t 検定)

c : シヤム群に対して  $p$ <0.001 (Aspin-Welch t 検定)

d : TAT (thrombin-antithrombin III complex, トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体)

\* $p$ <0.05、\*\* $p$ <0.01、\*\*\* $p$ <0.001 Dunnett の多重比較検定 (対照群との比較)

# $p$ <0.001 回帰分析 (用量依存性)

(mean $\pm$ SD、n=6/群、mOD/min は 405nm で測定)

## ⑤ ラット静脈血栓モデル（他剤との比較）

ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバントシル酸塩水和物、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンは単回経口あるいは単回皮下投与により、いずれも用量依存的な抗血栓作用を示した。エドキサバントシル酸塩水和物は APTT に影響せず PT を延長した。

## ラット静脈血栓モデル（他剤との比較）

群	用量	血栓蛋白質量# ( $\mu\text{g}$ )	PT# (sec)	APTT\$ (sec)
対照 1 <sup>a)</sup>	0mg/kg	128 $\pm$ 35	18.4 $\pm$ 0.3	19.0 $\pm$ 0.7
エドキサバントシル酸塩水和物	0.30mg/kg	87 $\pm$ 19**	17.8 $\pm$ 0.8	18.2 $\pm$ 1.2
	1.0mg/kg	86 $\pm$ 20**	18.8 $\pm$ 0.6	19.2 $\pm$ 2.2
	3.0mg/kg	49 $\pm$ 26***	23.1 $\pm$ 1.1**	18.3 $\pm$ 1.3
対照 2 <sup>b)</sup>	0IU/kg	167 $\pm$ 74	18.6 $\pm$ 0.5	19.1 $\pm$ 0.4
エノキサパリンナトリウム	100IU/kg	139 $\pm$ 61	18.5 $\pm$ 0.4	21.0 $\pm$ 1.2
	300IU/kg	112 $\pm$ 11	19.3 $\pm$ 0.3	24.9 $\pm$ 1.5**
	1000IU/kg	46 $\pm$ 39***	20.3 $\pm$ 0.3***	44.8 $\pm$ 5.8***
対照 3 <sup>c)</sup>	0mg/kg	186 $\pm$ 93	19.7 $\pm$ 0.3	21.9 $\pm$ 1.0
ワルファリン	0.10mg/kg	123 $\pm$ 40	25.9 $\pm$ 2.3	34.5 $\pm$ 7.1
	0.15mg/kg	42 $\pm$ 25***	40.3 $\pm$ 4.4**	44.7 $\pm$ 6.9**
	0.20mg/kg	14 $\pm$ 5***	58.0 $\pm$ 11.7***	57.3 $\pm$ 7.0***

a : 0.5%メチルセルロースを単回経口投与

b : 生理食塩液を単回皮下投与

c : 0.5%メチルセルロースを3日経口投与

\*\* $p$ <0.01、\*\*\* $p$ <0.001 パラメトリック又はノンパラメトリック Dunnett の多重比較検定（各対照群との比較）

# $p$ <0.001 Spearman の順位相関係数の検定（エドキサバントシル酸塩水和物、エノキサパリンナトリウム及びワルファリン共に用量依存性）

\$ $p$ <0.001 Spearman の順位相関係数の検定（エノキサパリンナトリウム及びワルファリンのみに用量依存性）  
(mean $\pm$ SD、n=8/群)

5) 止血に及ぼす影響（ラット）<sup>17)</sup>

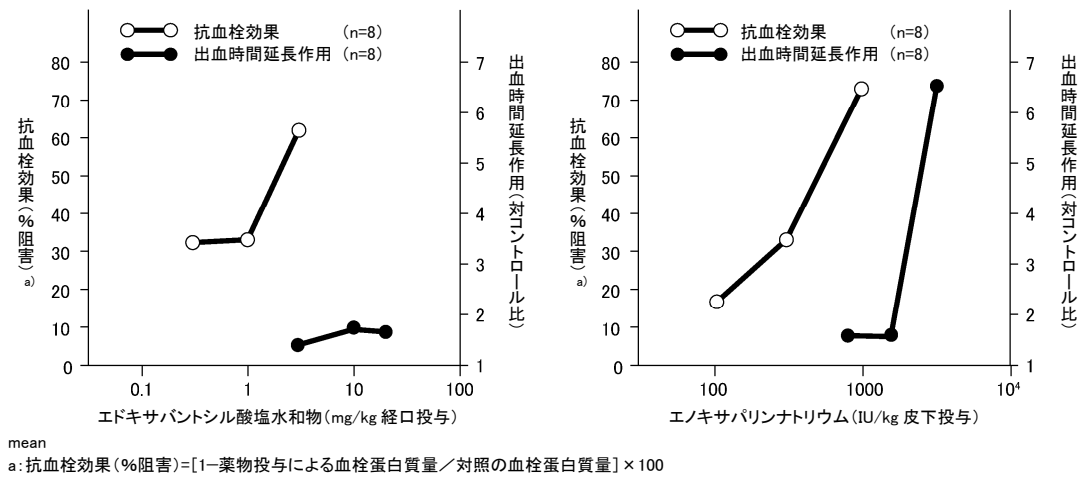
ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバントシル酸塩水和物、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量（BT2）とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量（ED<sub>50</sub>）から算出した治療係数（BT2/ED<sub>50</sub>）は、エドキサバントシル酸塩水和物が10.5より大きく、エノキサパリンナトリウムは3.4、ワルファリンは1.3であった。

## 治療係数

被験物質	血栓形成抑制作用 (ED <sub>50</sub> )	出血時間延長作用 (BT2)	治療係数 (BT2/ED <sub>50</sub> )
エドキサバントシル酸塩水和物	1.9mg/kg	>20mg/kg	>10.5
エノキサパリンナトリウム	500IU/kg	1700IU/kg	3.4
ワルファリンナトリウム	0.12mg/kg	0.16mg/kg	1.3

抗血栓効果<sup>16)</sup>と出血時間延長作用の用量反応性をプロットすると、エノキサパリンナトリウムに比べて、エドキサバンの両作用の乖離が大きいことが示された。

抗血栓効果と出血時間延長作用の用量反応性

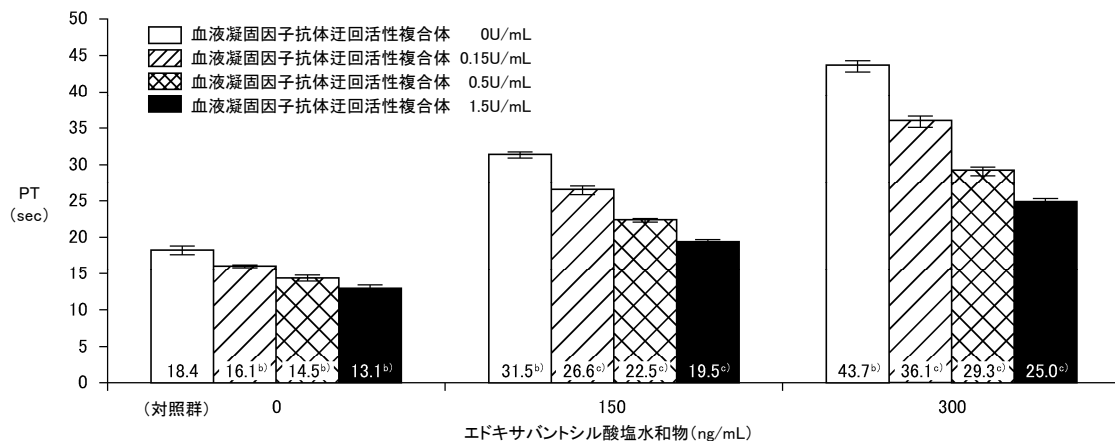


6) 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバーズ (*in vitro*)<sup>18)</sup>

健康成人から得られたヒト血漿にエドキサバントシル酸塩水和物 (血漿中濃度 0、150、及び 300ng/mL) を加え血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (血漿中濃度 0、0.15、0.5、及び 1.5U/mL)、血液凝固第IX因子複合体 (血漿中濃度 0、0.15、0.5、及び 1.5U/mL)、又は遺伝子組換え活性化血液凝固第VII因子 (rFVIIa) (血漿中濃度 0、100、300、及び 1000ng/mL) を添加し、HemosIL PT-fibrinogen HS PLUS とともに 37°Cでインキュベートして PT を測定した。

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

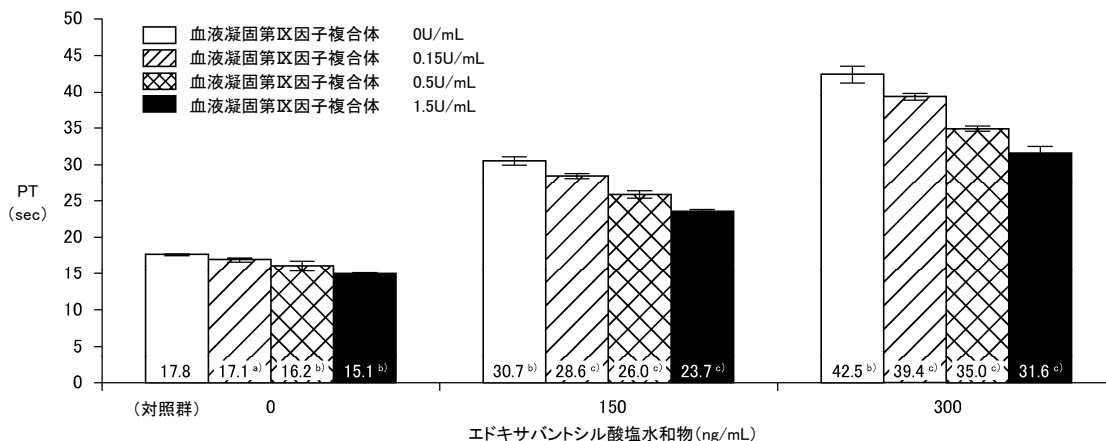
PT 延長に及ぼす血液凝固因子抗体迂回活性複合体の影響



b:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs 対照群)

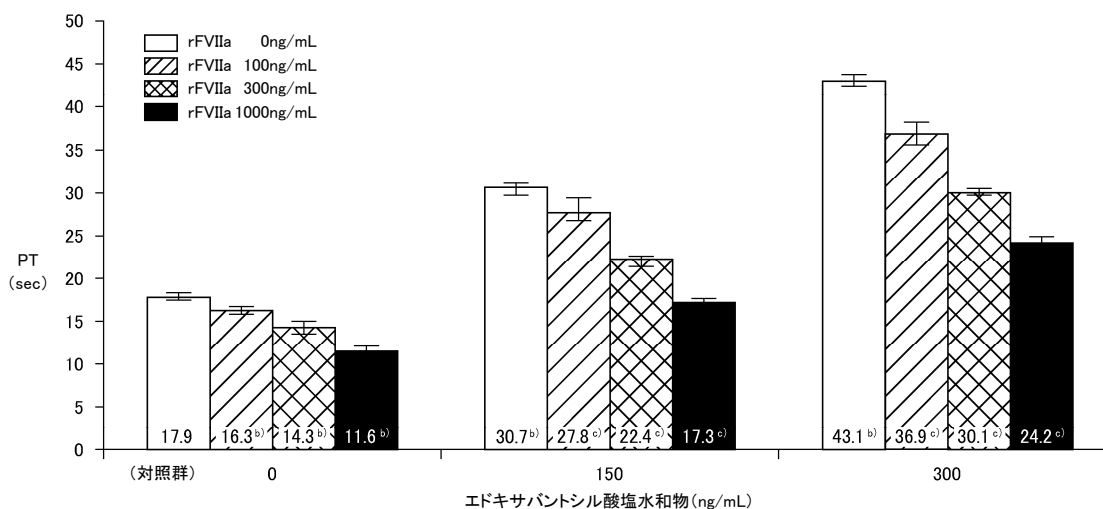
c:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs エドキサバントシル酸塩水和物単独群) (mean±SD, n=6/群)

PT 延長に及ぼす血液凝固第Ⅸ因子複合体の影響



a:  $p < 0.05$  Dunnett の多重比較検定 (vs 対照群)  
 b:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs 対照群)  
 c:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs エドキサバントシル酸塩水和物単独群)  
 (mean ± SD, n=6/群)

PT 延長に及ぼす rFVIIa の影響



b:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs 対照群)  
 c:  $p < 0.001$  Dunnett の多重比較検定 (vs エドキサバントシル酸塩水和物単独群)  
 (mean ± SD, n=6/群)

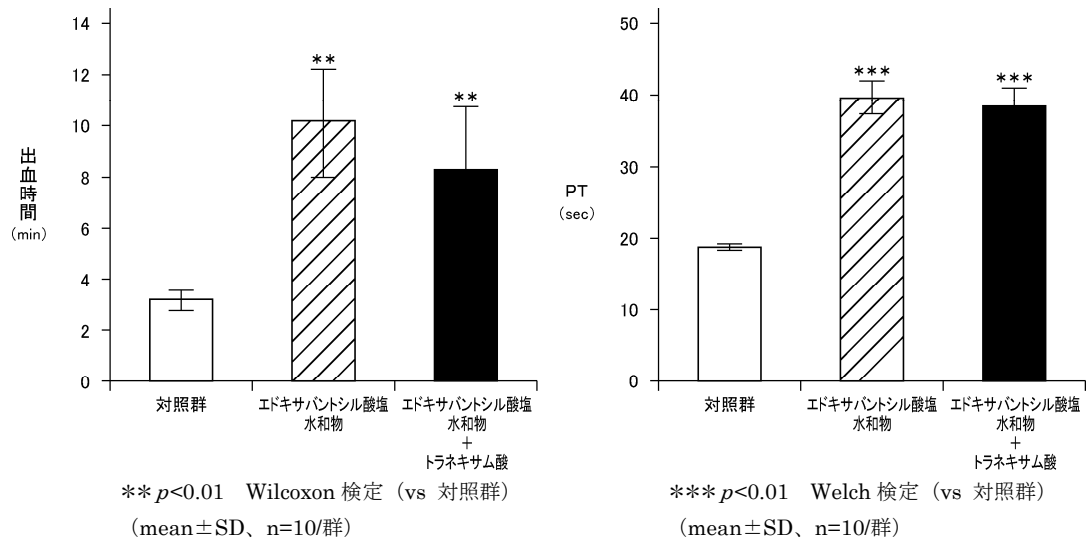
7) エドキサバンにより惹起された出血に及ぼすトラネキサム酸の影響

ラット (各群 10 例) にエドキサバントシル酸塩水和物の 0、3mg/kg を単回静脈内投与し、投与 3 分後からトラネキサム酸の 0、100mg/kg を 2 分間かけて単回静脈内投与した。エドキサバントシル酸塩水和物投与 8 分後に、右後肢足底に長さ 5mm の切創を作成して出血を惹起し、出血時間を測定した。また、トラネキサム酸投与終了直後に血液を採取し、PT を測定した。その結果、エドキサバントシル酸塩水和物は出血時間及び PT を有意に延長した。

トラネキサム酸はエドキサバントシル酸塩水和物によって延長した出血時間及び PT に影響を与えなかった。



## エドキサバン惹起の出血に及ぼすトラネキサム酸の影響

(3)作用発現時間・持続時間<sup>19)</sup>

健康成人男性にエドキサバン 30mg を単回経口投与した時の血液凝固時間 (PT、APTT) は、投与後に速やかに延長し、投与 1 時間後に最大延長を示した後、投与 24 時間後には投与前と同程度の値に回復した<sup>19)</sup>。

	投与量	n	投与前日	投与後経過時間 (hr)								
				0.5	1	1.5	2	4	8	12	24	48
PT (sec)	30mg	9	13.52 (0.63)	16.57 (1.65)	19.71 (2.27)	18.78 (1.99)	17.57 (2.29)	16.88 (1.17)	14.90 (0.74)	14.36 (0.76)	13.68 (0.57)	13.67 (0.47)
	プラセボ	15	13.63 (0.65)	13.81 (0.78)	13.78 (0.73)	13.83 (0.73)	13.81 (0.72)	13.90 (0.80)	13.63 (0.71)	13.89 (0.87)	13.70 (0.82)	13.65 (0.74)
APTT (sec)	30mg	9	34.21 (2.90)	39.84 (5.16)	44.29 (4.96)	43.06 (4.73)	42.56 (4.26)	41.54 (4.22)	37.81 (3.37)	36.90 (3.25)	35.51 (3.38)	34.29 (2.85)
	プラセボ	15	36.07 (1.95)	36.47 (2.53)	36.87 (2.50)	36.71 (2.63)	37.17 (2.67)	37.53 (2.48)	36.42 (2.82)	38.39 (3.47)	36.34 (2.70)	36.06 (2.45)

算術平均値 (SD)

## &lt;外国人データ&gt;

エドキサバン (30mg、60mg、120mg) 投与時の、Shed blood model\*でのトロンビン生成阻害と血小板活性化阻害の検討、エドキサバンと標準用量のフォンダパリヌクス及びプラセボとの比較を主要な目的として白人健康成人男性を対象に、オープンラベル、無作為化平行群間比較により、薬力学的、薬物動学的検討を行った。その結果、Shed blood 中のトロンビン生成マーカーである  $F_{1+2}$ 、TAT、及び血小板活性化の指標である  $\beta$ -TG ( $\beta$ -thromboglobulin:  $\beta$ -トロンボグロブリン) は、エドキサバン 30~120mg 投与によって投与後 1.5 時間をピークとして速やかに低下し、この作用は 12 時間後でも認められた。また、 $F_{1+2}$  及び TAT は、エドキサバンの用量増加に伴う低下を示した。静脈血中の  $F_{1+2}$  には、エドキサバン投与に関連した変化は認められなかった。静脈血中 TAT はエドキサバン投与後 1.5 時間に最も低下し、60mg 群と 120mg 群では投与後 24 時間まで低下が持続した。静脈血中の  $\beta$ -TG は、エドキサバン投与によって緩徐に低下した。ただし、静脈血中の  $F_{1+2}$ 、TAT、及び  $\beta$ -TG の結果は、被験者間のバラツキが大きかった。

PT、PT-INR、及び APTT はエドキサバンの用量増加に伴う延長を示し、投与後 1.5 時間が最大の延長であった。抗 Xa 活性は、エドキサバン投与により用量依存的に認められ、投与後 1.5 時間に最も高くなった。

忍容性は良好で、安全性に大きな問題はなかった。

\*: Shed blood モデルは、血圧測定用マンシエツトで上腕を加圧し、出血時間測定装置 (Surgicut<sup>®</sup>) でつけた前腕の切開部から採血 (shed blood) し、血液凝固系が活性化された状態でのトロンビン生成及び血小板活性化を検討するヒト *in vivo* モデルである。

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 健康成人

## ① 単回投与

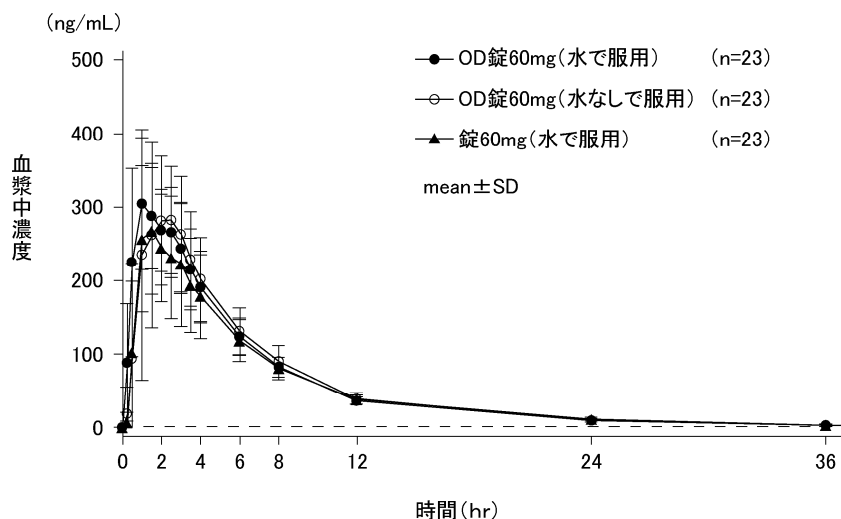
a) エドキサバン OD錠<sup>19)</sup>

健康成人男性にエドキサバン OD錠 60mg 1錠（水なし又は水で服用）又はエドキサバン錠 60mg 1錠（水で服用）を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較した。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-48h</sub>の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80~1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された\*<sup>1)</sup>。エドキサバン OD錠 15mg及びOD錠 30mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」\*<sup>2)</sup>に基づき、標準製剤をエドキサバン OD錠 60mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

\*1：生物学的同等性試験は、「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」（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）別紙4 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン、及び別紙1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施した。

\*2：「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」（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）別紙2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、及び別紙3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施した。

エドキサバン OD錠 60mg（水なし又は水で服用）及びエドキサバン錠 60mg  
（水で服用）単回経口投与時の血漿中濃度推移（空腹時）



エドキサバン OD 錠 60mg（水なし又は水で服用）及びエドキサバン錠 60mg（水で服用）

単回経口投与時の薬物動態パラメータ（空腹時）

剤形	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng・hr/mL)
OD 錠 60mg (水なしで服用)	22*	355 (26.8)	1.50 (0.50~3.00)	6.41 (30.9)	2,030 (17.4)
OD 錠 60mg (水で服用)	23	348 (23.0)	1.00 (0.50~3.00)	6.21 (29.2)	2,050 (13.4)
錠 60mg (水で服用)	23	316 (27.8)	1.50 (0.50~4.00)	6.70 (36.5)	1,890 (16.9)

幾何平均値（幾何 CV%）、a：中央値（最小値～最大値）、t<sub>1/2</sub>は投与後 48 時間までの血漿中濃度データに基づく

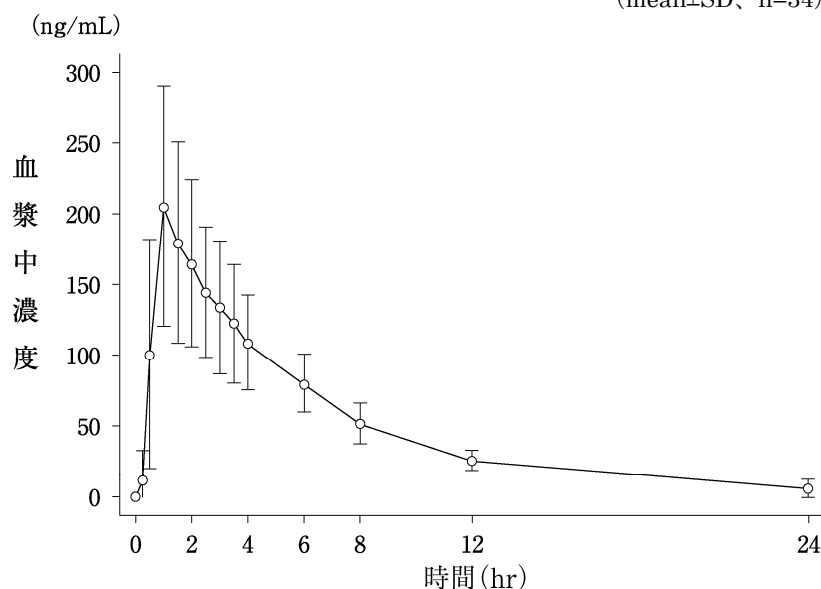
\*：薬物動態パラメータがない 1 例を除外

#### b) エドキサバン錠<sup>20)</sup>

健康成人男性にエドキサバン 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。

単回経口投与時の血漿中濃度推移（空腹時）

(mean±SD、n=34)



単回経口投与時のエドキサバンの薬物動態パラメータ（空腹時）

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr)	V/F (L)
30mg	34	218.9 (34.1)	1.0 (0.5~3.0)	4.9 (19.2)	1,187.0 (21.7)	24.2 (21.7)	171.7 (31.1)

ノンコンパートメント解析

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

CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：みかけの分布容積

なお、健康成人 39 例にエドキサバン 30~150mg を単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>及び AUC は概ね投与量に比例して上昇した。

日本人健康成人男性 34 例にエドキサバン 30mg を空腹時単回経口投与した際の、活性代謝物 M-4 の C<sub>max</sub>及び AUC<sub>0-24h</sub>は、それぞれエドキサバンの約 10%であった。

活性代謝物 M-4 の薬物動態パラメータ

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)
30mg 空腹時	34	21.33 (54.1)	2.0 (1.0~4.0)	5.54 (19.4)	133.2 (45.5)

a : 中央値 (最小値~最大値) ノンコンパートメント解析、幾何平均値 (幾何 CV%)

<外国人データ>

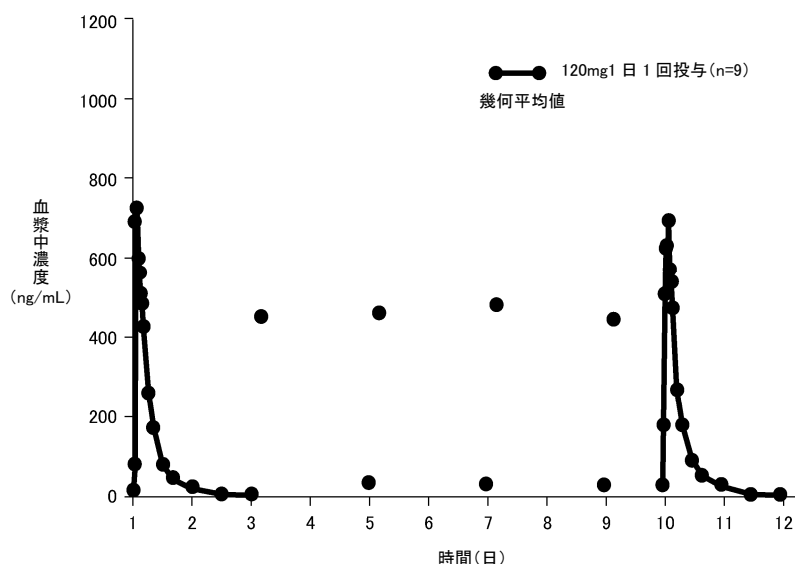
投与後 72 時間までの血漿中濃度推移データに基づく t<sub>1/2</sub> は 10~14 時間であった。

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

② 反復投与<sup>21)</sup>

健康成人男性 9 例にエドキサバン 120mg を第 1 日目に単回投与し、第 3 日から第 10 日に 1 日 1 回 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。

反復経口投与時の血漿中濃度推移 (食後)



薬物動態パラメータ

投与	AUC <sub>tau</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>tau</sub> (10 日目) / AUC <sub>tau</sub> (1 日目)
1 日目	4,178.58 (13.6)	855.49 (21.3)	1.00 (1.00, 3.50)	6.84 (30.0)	1.13 (15.5)
10 日目	4,696.43 (17.9)	1,035.67 (34.7)	1.50 (0.50, 4.00)	9.05 (38.0)	

a : 中央値 (最小値, 最大値) ノンコンパートメント解析、n=9、幾何平均値 (幾何 CV%)  
AUC<sub>tau</sub> : 反復投与時における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積

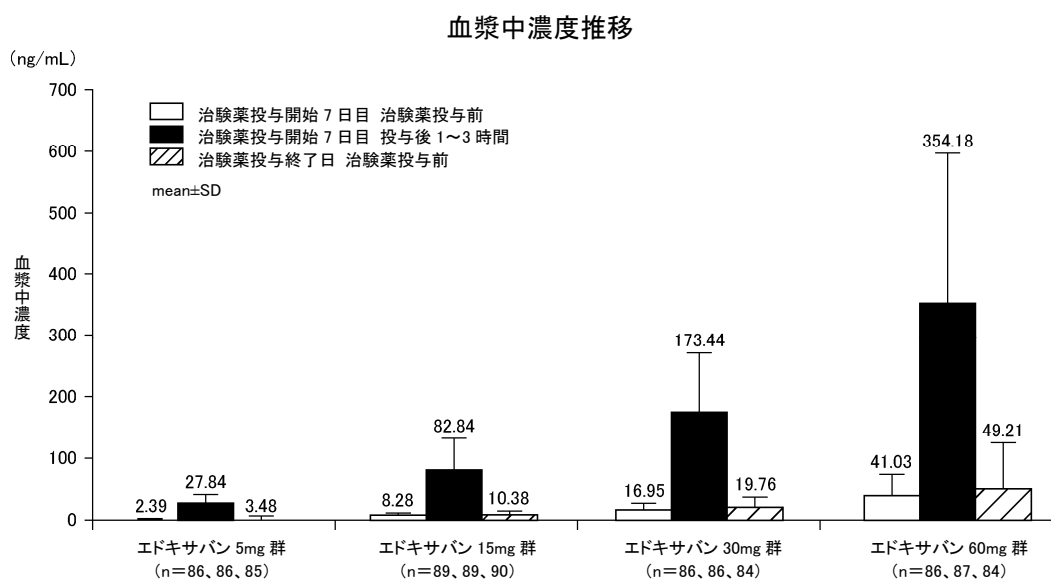
注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

## 2) 下肢整形外科手術施行患者

初めて人工膝関節全置換術（TKA）が施行される 20 歳以上 85 歳未満の患者、351 例にエドキサバンを 5、15、30、又は 60mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、11～14 日間経口投与し、血漿中濃度の推移を検討した。エドキサバン投与 7 日目のトラフ時と投与 1～3 時間後及び投与終了日のトラフ時のいずれの時点でも、血漿中濃度は概ね用量に比例して増加した。

注) 本剤の「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人には、エドキサバンとして 30mg を 1 日 1 回経口投与する。



## 3) 心房細動患者&lt;参考：日本人集団を含む国際共同治験データ（ENGAGE AF-TIMI 48 試験）&gt;

過去 12 ヶ月以内に心房細動が確認され、抗凝固療法の適応がある CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上の心房細動患者にエドキサバンを 60mg（減量した場合は 30mg）もしくはエドキサバン 30mg（減量した場合は 15mg）を投与し、定常状態での曝露量を算出した。その結果、全体集団での 60mg 群での曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 及び C<sub>av</sub>）は、30mg 群の約 2 倍であり、日本人集団でも同様の傾向が認められた。30mg 群及び 60mg 群ともに、全体集団と日本人集団の曝露量の値は同程度であった。

## 心房細動患者における定常状態の曝露量

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>av</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)
全体集団	60mg 群 (n=6,603)	201 (48.2)	25.9 (8.12)	79.5 (18.5)	1,910 (445)
	30mg 群 (n=6,669)	101 (24.4)	13.0 (4.09)	39.9 (9.43)	959 (226)
日本人集団	60mg 群 (n=330)	191 (49.6)	23.3 (8.03)	77.6 (20.0)	1,860 (479)
	30mg 群 (n=328)	95.9 (24.5)	11.9 (3.72)	39.3 (9.71)	942 (233)

C<sub>av</sub>：平均血漿中濃度

mean (SD)

注) 本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

## VII. 薬物動態に関する項目

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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。

### 4) 静脈血栓塞栓症患者<参考：日本人集団を含む国際共同治験データ（Hokusai-VTE試験）>

急性症候性深部静脈血栓症及び急性肺血栓塞栓症患者にエドキサバンを60mg（減量した場合は30mg）を投与し、定常状態での曝露量を算出した。その結果、日本人集団での曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>及びC<sub>av</sub>）は、全体集団と類似の傾向を示した。

#### 静脈血栓塞栓症患者における定常状態の曝露量

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>av</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
全体集団 (n=3,707)	203 (44.8)	15.4 (6.05)	65.5 (15.0)	1,570 (360)
日本人集団 (n=89)	188 (42.7)	18.1 (7.38)	67.5 (17.8)	1,620 (427)

C<sub>av</sub>：平均血漿中濃度

mean (SD)

### 5) 閉経後／不妊手術後女性

#### <外国人データ>

エドキサバン90mg1日1回投与時の白人閉経後／不妊手術後女性でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>tau</sub>は、健康成人男性での成績と比較して、大きな差異はなかった。

注) 本剤の承認用量は15mg、30mg及び60mgである。

### 6) 人種

中国人健康成人男性に対してエドキサバン60mg1日2回を投与した時の薬物動態パラメータは、日本人健康成人男性と類似していることが示された。

日本人と白人の単回投与時の各薬物動態パラメータを比較したところ、日本人及び白人ともに、C<sub>max</sub>とAUC<sub>0-48h</sub>（投与後48時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積）は概ね用量に比例して上昇した。60～120mgの用量範囲でのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-48h</sub>の日本人に対する白人の比（白人／日本人）は、0.759～0.971及び0.853～1.006であり、単位体重あたりの投与量で補正するとC<sub>max</sub>は日本人と白人で同程度であった。

注) 本剤の承認用量は15mg、30mg及び60mgである。

### (3)中毒域

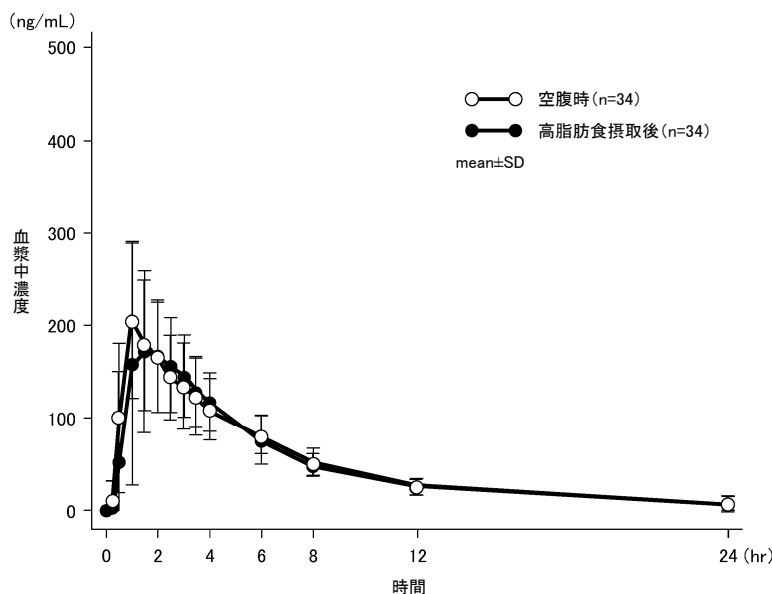
該当資料なし

### (4)食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>22)</sup>

健康成人男性34例にエドキサバン30mgを食後投与したときC<sub>max</sub>の幾何最小二乗平均値の空腹時に対する食後投与の比は1.125（90%信頼区間1.005, 1.259）であり、AUC<sub>0-24h</sub>では0.965（90%信頼区間0.931, 1.001）であった。C<sub>max</sub>は空腹時投与に対して13%上昇したが、AUC<sub>0-24h</sub>には食事の影響は認められなかった。

## 血漿中濃度推移



## 薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}^{b)}$ (hr)	$AUC_{0-24h}$ (ng·hr/mL)
30mg 空腹時	218.9 (34.1)	1.0 (0.5~3.0)	4.9 (19.2)	1,187.0 (21.7)
高脂肪食摂取後	246.3 (31.3)	1.5 (0.5~4.0)	5.3 (13.2)	1,145.8 (18.1)

a : 中央値 (最小値~最大値)、b : 投与後 24 時間までの血漿中濃度データに基づく

ノンコンパートメント解析、n=34、幾何平均値 (幾何 CV%)

## 2) 併用薬の影響 (「VII.8.トランスポーターに関する情報」及び「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照)

## &lt;外国人データ&gt;

## ① ジゴキシシン

P 糖蛋白 (P-glycoprotein : P-gp) 基質のジゴキシシン (0.25mg/日) とエドキサバン (60mg/日) を併用したとき、ジゴキシシン及びエドキサバ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

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるケトコナゾール (400mg/日、経口剤 : 国内未承認) とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの  $C_{max}$  及び AUC は、ともに 1.9 倍に上昇した (「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照)。

## ③ キニジン

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるキニジン (300mg×3/日) とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの  $C_{max}$  及び AUC は、それぞれ 1.9 倍、1.8 倍に上昇した (「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照)。

## ④ ベラパミル

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるベラパミル (240mg/日) とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの  $C_{max}$  及び AUC は、ともに 1.5 倍に上昇した (「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照)。

⑤ エリスロマイシン

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるエリスロマイシン（500mg×4/日）とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 1.7 倍、1.9 倍に上昇した（「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）。

⑥ シクロスポリン

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるシクロスポリン(500mg/日)とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、ともに 1.7 倍に上昇した（「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）。

⑦ アミオダロン

P-gp 阻害作用を有する薬剤であるアミオダロン（400mg/日）とエドキサバン 60mg を併用したとき、エドキサバンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 1.7 倍、1.4 倍に上昇した（「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2、7.5」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）。

⑧ リファンピシン

CYP 及び P-gp 誘導作用を有するリファンピシンとの薬物相互作用試験では、健康成人にリファンピシン（600mg/日）を 7 日間反復経口投与し、7 日目にエドキサバン 60mg 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<sub>max</sub> は約 10% 上昇したものの、AUC は約 34% 減少し、活性代謝物 M-4（「VII.6.代謝」参照）は、C<sub>max</sub> が約 5 倍に、AUC 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 M-4 の血漿中濃度上昇に伴い PT、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。

⑨ アスピリン

アスピリン（100mg/日あるいは 325mg/日）とエドキサバン 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（「VIII.7.(2)併用注意とその理由、解説の<参考>」参照）。

⑩ ワルファリンナトリウム

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 時間後にエドキサバン 60mg 1 日 1 回投与に切り替えたとき、エドキサバン投与 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（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）。

注）本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態成績の解析：ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

1.63 (6.5) hr<sup>-1</sup> [初回申請時の母集団薬物動態解析による推定値（相対標準誤差%）]

2.18 (2.2) hr<sup>-1</sup> [ENGAGE AF-TIMI 48 試験の母集団薬物動態解析による推定値（相対標準誤差%）]

3.36 (4.7) hr<sup>-1</sup> [Hokusai-VTE 試験の母集団薬物動態解析による推定値（相対標準誤差%）]

(3)消失速度定数

0.14081 (19.2) hr<sup>-1</sup> [幾何平均値（幾何 CV%）]（健康成人男性に 30mg 空腹時単回投与後 24 時間までの血漿中濃度データに基づく、n=34）



## (4) クリアランス

「VII.1.(2) 1) ①単回投与」参照

＜外国人データ＞

健康成人男性 35 例にエドキサバン 30mg を単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは 21.8L/hr であり、その約 50% (10.7L/hr) が腎クリアランスであった。

## (5) 分布容積

「VII.1.(2) 1) ①単回投与」参照

＜外国人データ＞

健康成人男性 35 例にエドキサバン 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。

## (6) その他

該当しない

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

一次吸収過程と一次消失過程をもつ 2-コンパートメントモデル

## (2) パラメータ変動要因

## 1) 初回申請時

母集団薬物動態解析の結果、見かけの全身クリアランスに対するクレアチンクリアランス及び人種（日本人を含むアジア人、白人）、中心コンパートメントの見かけの分布容積に対する体重及び集団（下肢整形外科手術施行患者、健康成人）、吸収速度定数に対する集団、並びに相対的バイオアベイラビリティに対する食事の有無がそれぞれ影響を及ぼす共変量として選択された。

## 2) ENGAGE AF-TIMI 48 試験

母集団薬物動態解析の結果、見かけの腎クリアランスに対してクレアチンクリアランスが、見かけの腎外クリアランス、見かけのコンパートメント間クリアランス及び中心・末梢コンパートメントの見かけの分布容積に対して体重が、見かけの全身クリアランス及び相対的バイオアベイラビリティに対して P-gp 阻害作用を有する薬剤併用の影響（薬物相互作用試験）が、見かけの全身クリアランス、中心コンパートメントの見かけの分布容積及び相対的バイオアベイラビリティに対し人種（アジア人又は非アジア人）が、見かけの腎外クリアランス及び見かけのコンパートメント間クリアランスに対し健康状態（健康成人 vs 患者）が影響を及ぼす共変量として選択された。

## 3) Hokusai-VTE 試験

母集団薬物動態解析の結果、見かけの腎クリアランスに対してクレアチンクリアランスが、見かけの腎外クリアランス、見かけのコンパートメント間クリアランス及び中心・末梢コンパートメントの見かけの分布容積に対して体重が、見かけの全身クリアランス及び相対的バイオアベイラビリティに対して P-gp 阻害作用を有する薬剤併用の影響（薬物相互作用試験）が、中心コンパートメントの見かけの分布容積に対し人種（アジア人又は非アジア人）が、見かけのコンパートメント間クリアランス及び見かけの腎クリアランスに対し健康状態（健康成人 vs 患者）が影響を及ぼす共変量として選択された。

## 4. 吸収

## (1) 吸収部位

主に近位小腸<sup>23)</sup>で吸収されることが示唆されている。

## (2)吸収率

## バイオアベイラビリティ

## ＜外国人データ＞

健康成人 35 例にエドキサバン 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。

## ＜動物データ（ラット・サル）＞

ラットにエドキサバントシル酸塩水和物 (0.3～1mg/kg) を単回経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは、38.9%～40.6%であり、用量による大きな変動はみられなかった。

また、カニクイザルにエドキサバントシル酸塩水和物 (0.3～1mg/kg) を単回経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは、53.6%～55.6%であった。

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

「VII.5.(5)＜動物データ（ラット）＞」参照

## (2)血液－胎盤関門通過性

## ＜動物データ（ラット）＞

一晩絶食した妊娠 13 及び 18 日目のラット（測定時点ごとに 3 例）に  $^{14}\text{C}$ -エドキサバントシル酸塩水和物 3mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、24、48 時間後に親ラット及び胎児の各組織における放射能を LSC (liquid scintillation counting : 液体シンチレーション計測) 法により測定した結果、 $^{14}\text{C}$ -エドキサバントシル酸塩水和物を妊娠ラットに単回経口投与後、放射能は胎盤を通過し、胎児へ分布することが示された。

## 妊娠ラットの組織中放射能濃度

組 織	組織中放射能濃度 (ng eq./g or ng eq./mL)					
	妊娠13日目			妊娠18日目		
	0.5hr	24hr	48hr	0.5hr	24hr	48hr
血漿 (親動物)	519.96	9.45	4.59	682.74	9.60	4.41
血液 (親動物)	593.90	8.97	4.60	825.74	7.72	3.92
子宮 (親動物)	529.37	38.49	15.66	694.05	25.54	22.20
卵巣 (親動物)	492.11	19.99	14.84	620.69	16.97	12.83
胎盤 (親動物)	967.90	65.56	15.58	1,071.25	40.68	24.08
卵黄囊液 (親動物)	28.36	6.75	2.96	NA	NA	NA
羊水 (親動物)	NA	NA	NA	19.43	10.90	7.58
胎児	67.53	13.13	12.95	113.60	11.67	9.58
血液 (胎児)	NA	NA	NA	109.94	9.64	7.94
脳 (胎児)	NA	NA	NA	39.56	7.46	5.82
心臓 (胎児)	NA	NA	NA	158.86	13.65	8.59
肺 (胎児)	NA	NA	NA	153.08	14.99	10.28
肝臓 (胎児)	NA	NA	NA	226.83	22.37	12.65
腎臓 (胎児)	NA	NA	NA	160.58	16.72	12.01

mean、n=3/各時点

NA : 該当せず

## (3)乳汁への移行性

## ＜動物データ（ラット）＞

授乳期のラット 3 例に  $^{14}\text{C}$ -エドキサバントシル酸塩水和物 3mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、6、8、24、48 時間後に乳汁中における放射能濃度を測定した。 $^{14}\text{C}$ -エドキサバントシル酸塩水和物投与 1 時間後の乳汁中の放射能濃度は 894.20ng eq./mL であり、以降経時的に減衰した。一方、投与 1 時間後の母体血漿中

の放射能濃度は 321.26ng eq./mL であり、以降経時的に減衰した。いずれの採取時点においても乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く、放射能は乳汁中へ移行した。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

##### <動物データ（ラット）>

一晩絶食したアルビノラット（各時点 3 例）に  $^{14}\text{C}$ -エドキサバントシル酸塩水和物 3mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、8、24、72 及び 168 時間後における放射能の組織中分布を LSC 法により測定した。摘出組織中放射能濃度は、大腸を除き、投与 1 時間後に最高値を示した。組織中放射能濃度の最高値は小腸、胃、膀胱、腎臓及び肝臓中で高く、血漿中の 6~24 倍を示した。脳中放射能濃度の最高値は非常に低く、血漿中の 0.05 倍であった。

#### 摘出組織中放射能濃度

組 織	組織中放射能濃度 (ng eq./g or ng eq./mL)					
	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr	168hr
血漿	329.6	64.6	33.8	4.0	1.5	0.0
血液	337.8	71.8	33.7	4.2	2.1	0.5
大脳	16.4	6.5	3.4	1.2	1.5	0.4
小脳	17.3	7.5	4.1	1.4	1.4	1.0
下垂体	1,148.8	239.0	99.7	5.6	0.0	0.0
眼球	102.8	28.4	13.2	2.1	1.5	0.9
ハーダー腺	1,146.8	220.1	92.0	18.3	7.8	2.4
甲状腺	617.2	176.6	99.3	33.8	26.4	10.2
気管	326.8	74.8	40.0	12.0	6.6	0.0
顎下腺	864.2	205.7	88.6	11.0	6.0	3.0
顎下リンパ節	581.1	119.4	62.2	11.1	4.7	2.2
胸腺	579.5	115.5	49.5	9.1	6.5	2.1
心臓	435.0	98.5	51.1	9.6	5.7	2.6
肺	594.2	161.4	75.8	14.8	8.9	3.2
肝臓	2,059.1	494.0	224.2	28.4	16.7	6.3
腎臓	2,147.0	458.9	188.4	21.5	12.1	5.9
副腎	836.8	194.4	87.6	16.3	11.5	1.4
脾臓	1,037.6	213.1	112.0	19.5	8.2	3.1
膵臓	1,052.5	181.1	72.7	10.9	5.9	2.7
白色脂肪組織	112.1	24.0	10.2	2.9	3.3	2.6
褐色脂肪組織	373.2	84.0	40.3	12.5	10.7	5.5
骨格筋	341.7	68.9	30.1	4.3	2.9	2.0
皮膚	470.8	236.4	136.5	20.0	15.8	5.6
骨髄	669.7	174.3	80.1	23.3	7.7	1.2
大動脈	809.5	131.0	49.0	6.4	2.6	0.0
精巣	138.9	93.4	35.3	6.9	3.7	1.5
精巣上体	456.1	143.2	59.7	12.0	5.1	2.1
前立腺	559.9	283.0	80.4	10.3	4.6	1.7
膀胱	2,475.4	1,288.3	292.8	23.8	4.5	1.2
胃	2,816.0	379.6	92.6	28.6	9.9	4.2
小腸	8,019.3	2,075.2	300.0	44.0	7.3	3.6
大腸	868.6	1,593.7	3,676.1	111.3	7.8	4.9

mean、n=3/各時点

## (6)血漿蛋白結合率

エドキサバンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、ヒトで 54.3～56.6%であった。

## &lt;外国人データ&gt;

健康成人男性 18 例にエドキサバン 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。

## &lt;活性代謝物 M-4&gt;

活性代謝物 M-4 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、ヒトで 80.0～81.9%であり、エドキサバンよりも高い値であった（「VII.6.代謝」参照）。

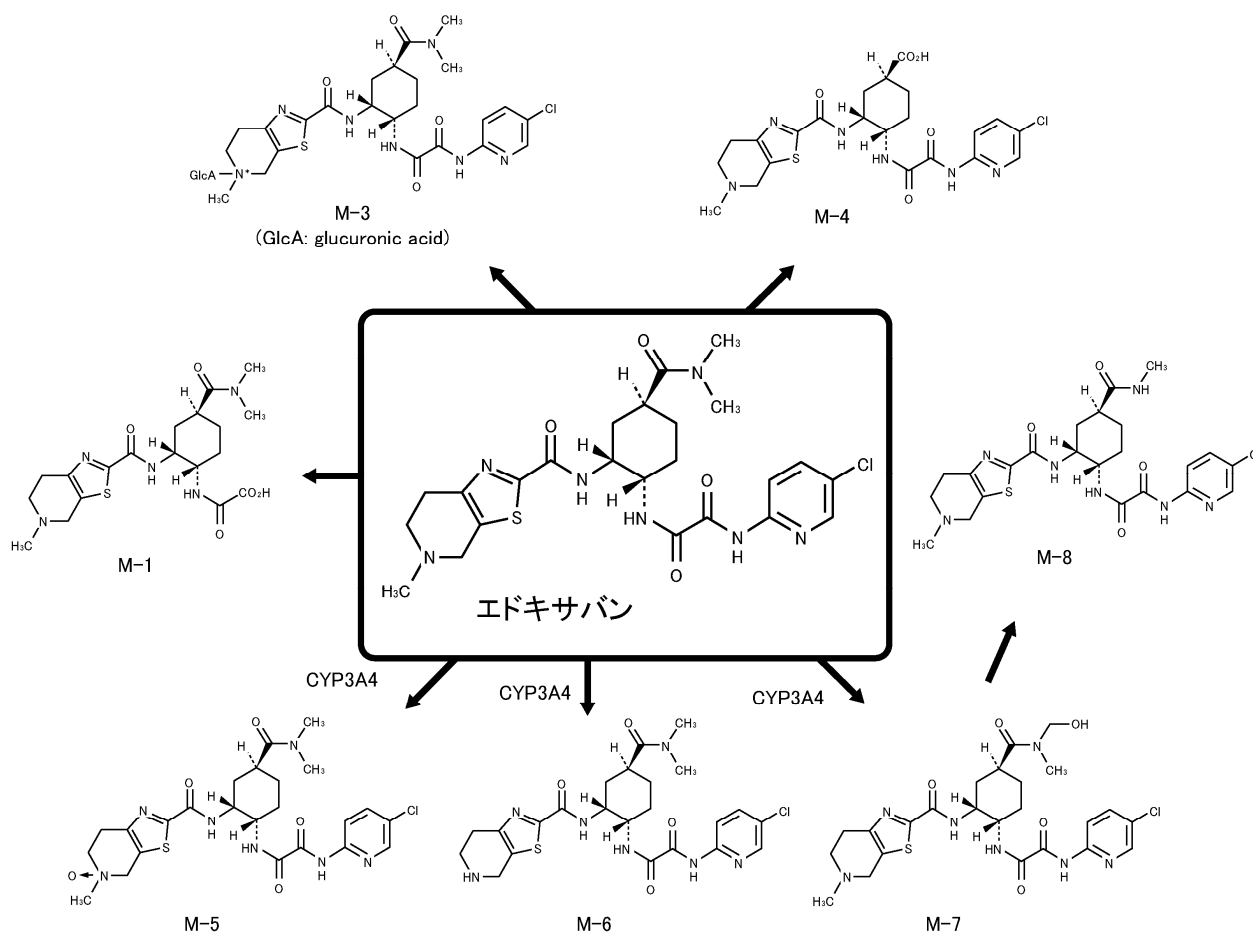
注）本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

## 6. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

ヒトにおけるエドキサバンの代謝物及び推定代謝経路を次図に示した。

ヒトにおけるエドキサバンの代謝物及び推定代謝経路



## (2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

エドキサバ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（外国人データ）（上記「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照）。エドキサバ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。エドキサバンは P-gp の基質であることが示唆された。（*in vitro* 試験データ）

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エドキサバン及び代謝物 M-4 のヒト及びラット FXa に対する阻害活性は同程度であり、M-4 は活性代謝物であることが示された。また、エドキサバン及び M-4 のヒト及びラット血漿における抗凝固作用は、同程度であった。

## 7. 排 泄

## &lt;外国人データ&gt;

健康成人男性 35 例にエドキサバン 30mg を単回静脈内投与したとき、72 時間後までの累積尿中排泄率は 48.6% であった（腎クリアランスの寄与に関し、「VII.2.(4)クリアランス<外国人データ>」参照）。

注）本剤の承認用量は経口投与で 15mg、30mg 及び 60mg である。

## &lt;外国人データ&gt;

## マスバランス試験

白人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-エドキサバン 60mg を単回経口投与し、マスバランスを検討した。総放射活性は、投与後 168 時間までに投与量の 97.6%（平均値、以下同様）が排泄され、そのうち糞中に投与量の 62.2%、尿中に投与量の 35.4%が排泄された。尿中及び糞中での総放射活性は主にエドキサバン未変化体であり、糞中 49.1%（投与後 144 時間）、尿中 23.8%（投与後 48 時間）であった。

代謝物の総排泄量は 10%未満であった。

血漿中にも主にエドキサバンとして存在した。

## 8. トランスポーターに関する情報

## (1)P-gp を介した薬物相互作用に関する臨床試験&lt;外国人データ&gt;

- 1) エドキサバンは P-gp の基質であるため、消化管吸収、胆汁中排泄、及び尿中排泄過程で P-gp による輸送が関与すると考えられ、P-gp 阻害作用あるいは P-gp 誘導作用を有する薬物との相互作用の可能性がある。P-gp 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン及びシクロスポリンはエドキサバンの曝露量 (AUC 及び C<sub>max</sub>) を 1.5 倍以上に上昇させた。アミオダロンは C<sub>max</sub> を 1.5 倍以上に上昇させたが、AUC の上昇は 1.4 倍にとどまった。また、アトルバスタチンはほぼ無影響であった。一方、P-gp 及び CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシンとの併用は、エドキサバンの C<sub>max</sub> を約 10%増加させたが、AUC は約 34%低下させた（「VII.1.(4)2)併用薬の影響」及び「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）。
- 2) エドキサバン静脈内投与時のキニジン併用により CL<sub>R</sub> 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 P-gp による尿細管での能動的分泌の関与が示唆された。

## (2)in vitro 試験

エドキサバンは P-gp の基質であるが、その他のトランスポーターの関与及び阻害作用を *in vitro* 試験で検討した結果は以下の通りである（「VII.6.(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」参照）。

- 1) 腎排泄における（腎）取り込みトランスポーターの関与を検討した結果、エドキサバンは OAT1、OAT3 又は OCT2 の基質ではないことが示唆された。
- 2) 肝臓の取り込みトランスポーターで、シクロスポリン及びリファンピシンにより阻害される OATP1B1 による取り込み輸送を検討した結果、エドキサバンは OATP1B1 の基質ではないことが示唆され、活性代謝物 M-4 は OATP1B1 の基質であることが示された。

## VII. 薬物動態に関する項目

- 3) エドキサバンの OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に対する阻害を検討した結果、临床上問題となるような阻害作用を有さなかった。

### 9. 透析等による除去率

*In vitro* 評価系では、血漿中から 90 分間の透析によって 50%前後のエドキサバンが除去されたが、末期腎不全患者を対象にエドキサバン 15mg を単回経口投与したときの  $AUC_{0-inf}$  は血液透析によって軽微な低下にとどまり、除去率は低かった（「VII.10.(1) <外国人データ>③血液透析患者」参照）。

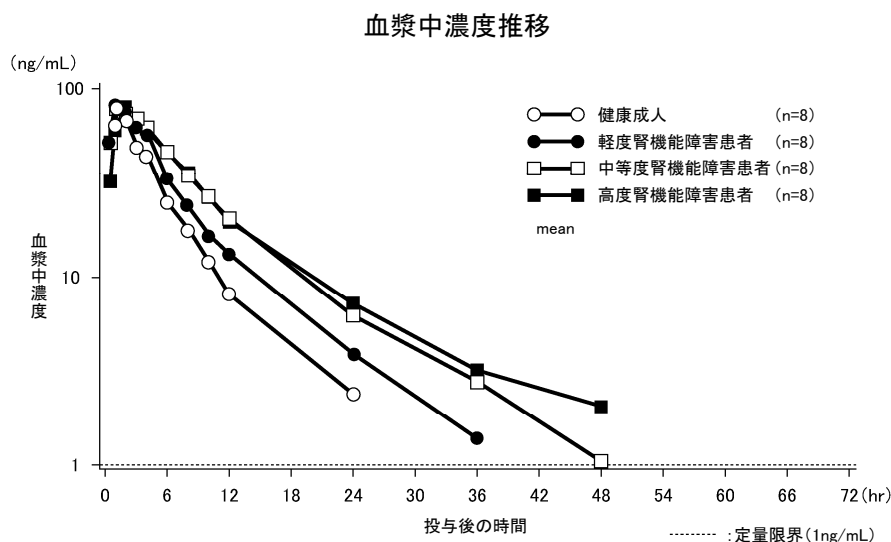
### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1)腎機能障害患者

##### <外国人データ>

##### ① 腎機能障害患者<sup>9)</sup>

腎機能障害患者 24 例にエドキサバン 15mg を単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) 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（次図及び次表）。同様に、腹膜透析を受けている末期腎不全患者 8 例にエドキサバン 15mg を単回経口投与したときには、健康成人と比較して  $AUC_{0-inf}$  の上昇と  $t_{1/2}$  の遅延が認められた（「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.1、7.4」参照）。



## 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 <sub>cr</sub> : mL/min)				腹膜透析
	CL <sub>cr</sub> >80 (健康成人)	80≥CL <sub>cr</sub> ≥50 (軽度)	50>CL <sub>cr</sub> ≥30 (中等度)	30>CL <sub>cr</sub> (高度)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)	91.7 (57.0)
C <sub>24h</sub> (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)	8.24 (53.9)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)	963 (42.5)
t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (hr)	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 <sub>R</sub> (mL/min)	197 (16.5)	121 (37.8)	67.4 <sup>b)</sup> (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

C<sub>24h</sub>: 投与後 24 時間の血漿中濃度、CL<sub>R</sub>: 腎クリアランス、CL<sub>cr</sub>: クレアチニンクリアランス

② 高度腎機能障害患者<sup>8)</sup>

高度腎機能障害 (15mL/min ≤ CL<sub>cr</sub> < 30mL/min [血液透析患者を除く]) を有する非弁膜症性心房細動患者 50 例 (以下、高度腎機能障害群) 及び正常腎機能 (80mL/min < CL<sub>cr</sub>) 又は軽度腎機能障害 (50mL/min ≤ CL<sub>cr</sub> ≤ 80mL/min) を有する非弁膜症性心房細動患者 43 例 (以下、健康成人・軽度腎機能障害群) において、高度腎機能障害群にはエドキサバンを 15mg × 1/日、健康成人・軽度腎機能障害群にはエドキサバンを 30mg (30mg × 1/日 [用量調整因子\*を有する患者では 15mg × 1/日]) 又は 60mg (60mg × 1/日 [用量調整因子を有する患者では 30mg × 1/日])、12 週間経口投与した。その結果、高度腎機能障害群での定常状態での AUC と C<sub>max</sub> は、健康成人群又は軽度腎機能障害群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 (「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.1」参照)。

\*用量調整因子: 体重 60kg 以下、もしくはキニジン又はベラパミルの併用。

注) 本剤の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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 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。

また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15mg に減量できる。

③ 血液透析患者<sup>24)</sup>

血液透析を受けている末期腎不全患者 10 例にエドキサバン 15mg を単回経口投与し、投与 2~6 時間後に血液透析を 4 時間施行したときと、透析を施行しない日にエドキサバン 15mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した (オープンラベル、2 群 2 期、クロスオーバー試験)。透析下でのエドキサバンの薬物動態は、非透析下と比較して C<sub>max</sub> 及び AUC に軽微な低下傾向が認められた。エドキサバンの C<sub>24h</sub> (幾何平均値 [CV%]) は、非透析下 (7.22ng/mL [38.6]) と透析下 (6.90ng/mL [52.6]) で、透析の影響はほとんど認められなかった (「VIII.10.過量投与」参照)。

エドキサバンの CL/F (算術平均値) は、非透析下で 22.5L/hr (375mL/min)、透析下で 24.1L/hr (402mL/min) であり、血液透析クリアランス (CL<sub>D</sub>) は 6.1L/hr、透析装置クリアランス (CL<sub>dial,plasma</sub>) は 5.7L/hr であった。

血液透析患者における薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何最小二乗平均値		A/B 比 (%) [95%信頼区間]
	透析下 (A)	非透析下 (B)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.97	52.66	96.79 [75.97, 123.33]
AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	624.8	678.1	92.14 [77.94, 108.92]
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	650.5	712.8	91.26 [77.89, 106.93]

AUC<sub>last</sub> : 定量可能な最終時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

(2)肝機能障害患者

＜外国人データ＞<sup>25)</sup>

軽度及び中等度の肝機能障害患者 16 例にエドキサバン 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。

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

(3)高齢者

＜外国人データ＞

健康高齢男性にエドキサバン 90mg を第 1 日目に単回投与し、第 3 日から第 10 日に 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<sub>tau</sub> は 33% 高値を示した。

薬物動態パラメータ

	投与	n	AUC <sub>tau</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
健康高齢男性	1 日目	6	3,042 (13.9)	3,399 (14.7)	451 (16.0)	2.00 (1.0, 3.5)	10.3 (17.9)
	10 日目	4	3,746 (8.5)	NC	553 (14.8)	1.25 (1.0, 1.5)	10.7 (20.9)
健康成人男性	1 日目	9	2,549 (14.7)	2,735 (16.3)	537 (26.0)	1.00 (0.5, 3.5)	8.8 (27.4)
	10 日目		2,806 (15.5)	NC	507 (17.3)	2.00 (1.0, 2.5)	9.2 (30.5)

NC = 計算せず

ノンコンパートメント解析、幾何平均値 (幾何 CV%)

a : 中央値 (最小値, 最大値)、AUC<sub>tau</sub> : 反復投与時における投与間隔の血漿中濃度—時間曲線下面積、

AUC<sub>0-inf</sub> : 無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積

注) 本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

11.その他

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

## 1. 警告

- 1.1 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。[2.2、2.4-2.6、7.3、7.6、8.2、8.3、8.6、8.8、9.1.1、9.1.2、9.2.1-9.2.3、9.3.1、9.3.2 参照]
- 1.2 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。[7.7 参照]

## 解説：

- 1.1 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、出血の発現並びにその管理及び処置方法について、より一層注意するために記載した。本剤の投与にあたっては、出血の危険性を考慮して、投与の適否を慎重に判断すること。また、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だけでなく、出血や貧血等の徴候も十分に観察し、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。
- 1.2 人工関節置換術等の下肢整形外科手術では、脊椎・硬膜外麻酔を使用する患者が多いことが予想される。抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔、あるいは腰椎穿刺等との併用時に注意すべき副作用として脊髄硬膜外血腫があり<sup>20)</sup>、その発症頻度はまれであるが、不可逆的な神経学的後遺症を残すおそれがある。特に出血のリスクの高い患者では、術者、麻酔科医、患者が話し合い、安全性や有効性について脊椎麻酔や硬膜外麻酔以外の麻酔方法と比較検討することが重要である<sup>21)</sup>。
- 国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3~7)</sup>においては、硬膜外カテーテルを本剤の初回投与の少なくとも 2 時間前までに抜去することと定めていた。また、硬膜外カテーテル留置中に本剤を投与した症例や本剤の初回投与後に硬膜外カテーテルを留置した症例はない。そのため、やむを得ず本剤と脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等を併用する場合には、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。
- なお、本剤投与とカテーテル抜去のタイミング等については「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項もあわせて参照のこと。

注) 日本整形外科学会肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン改訂委員会. 日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 南江堂. 2008

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕〔1.1 参照〕
- 2.3 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〉

- 2.4 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）のある患者〔1.1、9.2.2 参照〕
- 2.5 凝血異常を伴う肝疾患の患者〔1.1、9.3.2 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〉

- 2.6 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者〔1.1、9.2.3 参照〕

解説：

※適応症によって禁忌の記載事項が異なるため、注意すること。

〈効能共通〉

- 2.1 本剤の成分（有効成分又は添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。
- 2.2 本剤は抗凝固剤であり、出血している患者に本剤を投与した場合、その出血を助長する可能性が考えられる。頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官で出血している患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.3 急性細菌性心内膜炎は、感染により心内膜や弁膜に菌塊が混入した血栓が形成される疾患で、抜歯やカテーテル処置などが契機となることがある。急性細菌性心内膜炎の患者に本剤を投与すると、血栓が遊離して血栓塞栓症を引き起こす可能性がある。急性細菌性心内膜炎の患者には、本剤を投与しないこと。

〈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、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉

- 2.4 国内臨床試験では  $CL_{cr}15\text{mL}/\text{min}$  未満の腎機能障害を有する患者は対象から除外した。得られるベネフィットを上回る出血のリスクが伴う可能性も想定される。腎不全（ $CL_{cr}15\text{mL}/\text{min}$  未満）のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.5 凝血異常を伴う肝疾患の患者に本剤を投与すると出血の危険性が増大するおそれがある。凝血異常を伴う肝疾患の患者には、本剤を投与しないこと。

〈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〉

- 2.6 国内臨床試験では高度の腎機能障害（ $CL_{cr}30\text{mL}/\text{min}$  未満）のある患者は対象から除外した。得られるベネフィットを上回る出血のリスクが伴う可能性も想定される。高度の腎機能障害のある患者には、本剤を投与しないこと（「VII.10.(1) 腎機能障害患者」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。〔1.1、11.1.1 参照〕
- 8.3 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、医師に連絡するよう指導すること。〔1.1 参照〕
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.5.1 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。〔5.3 参照〕
- 8.5.2 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。〔5.3 参照〕
- 8.5.3 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。〔5.3 参照〕
- 8.5.4 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。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。〔5.1、17.1.1、17.1.3 参照〕
- 8.5.5 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。
- 8.6 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。〔1.1 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〉

- 8.7 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
- 8.8 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。〔1.1 参照〕

解説：

〈効能共通〉

- 8.1 ワルファリンの用量調節に用いられているプロトロンビン時間－国際標準比（PT-INR）や、未分画ヘパリンの用量調節に用いられている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、本剤の用量調節には適用できない。本剤の使用にあたっては、患者の臨床症状を十分に観察すること。
- 8.2 本剤を投与する際に最も注意しなければならない副作用は出血である。本剤の使用にあたっては、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の実施を考慮すること（「Ⅷ.8. 副作用」参照）。
- 8.3 本剤投与により、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血が起こる可能性がある。これらの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患者に指導し、速やかに処置を行うこと。
- 8.4 本剤は FXa 阻害剤であるため、血栓塞栓症と出血の両方のリスクを管理しながら、継続して治療を行う必要がある。患者の判断で本剤の服用を中止しないこと、また服用を忘れた場合は、一度に 2 回分を服用せず、直ちに 1 回分を服用して、次の服用までは 12 時間以上空けることを予め患者に指導すること。
- 8.5 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、切り替えに関する臨床薬理試験、ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup> 及び Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup> の結果に準じ、手順を設定した。
- 8.6 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。

〈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〉

- 8.7 本剤を投与する際に最も注意しなければならない副作用は出血である。国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3~7)</sup>では、退院後に投薬された実績はなく、退院後の本剤の出血リスクについての情報は蓄積されていないこと、及び退院後に本剤投与により出血した場合には、入院中以上に対処が困難となることが想定されることから、原則として本剤は術後の入院中に限って使用すること。
- 8.8 国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3~7)</sup>は、投与期間を最長 14 日間としており、15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討していないことから設定した。本剤の投与期間は、患者個々の静脈血栓塞栓症発症リスクと出血リスクを考慮して決定し、静脈血栓塞栓症発症リスクが低下した後に漫然と投与を継続しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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では出血を生じるおそれがある。 [1.1、7.3 参照]

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大するおそれがある。体重 40kg 未満の患者に 60mg 又は 30mg 1 日 1 回投与で有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [1.1、7.3 参照]

解説：

- 9.1.1 本剤は抗凝固剤であり、出血する可能性が高い患者に本剤を投与した場合に、出血を生じる可能性が考えられる。出血傾向のある患者、先天性又は後天性の出血性疾患のある患者、コントロールできない重症の高血圧症の患者、消化管潰瘍の患者又はその既往のある患者、消化管出血の既往のある患者、胃腸

血管管異形成のある患者、糖尿病性網膜症の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等、出血する可能性が高い患者に本剤を使用する場合は、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。なお、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）には投与しないこと（「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照）。

- 9.1.2 ELDERCARE-AF 試験では低体重（体重 40kg 未満）の患者での本剤 15mg の使用経験はあるが、本剤 30mg 又は 60mg の使用経験が少なく、安全性に関する情報は得られていない。母集団薬物動態解析の結果、体重は本剤の最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）に影響することが示唆されており、体重が軽い場合には、出血の危険性が增大する可能性がある。低体重（体重 40kg 未満）の患者に本剤を使用する場合は、出血に十分注意しながら慎重に投与すること（「VII.3.(2)パラメータ変動要因」参照）。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 〈効能共通〉

- 9.2.1 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。[1.1、7.1、7.4 参照]

〈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〉

- 9.2.2 腎不全（クレアチンクリアランス 15mL/min 未満）のある患者

投与しないこと。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。臨床試験では除外されている。[1.1、2.4 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〉

- 9.2.3 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

投与しないこと。静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクが生じるおそれがある。臨床試験では除外されている。[1.1、2.6 参照]

解説：

- 9.2.1 「V.4.用法及び用量に関連する注意」及び「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照。  
 9.2.2 「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照。  
 9.2.3 「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照。

## (3)肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 〈効能共通〉

- 9.3.1 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り、出血の危険性が增大するおそれがある。[1.1 参照]

〈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〉

- 9.3.2 凝血異常を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が增大するおそれがある。[1.1、2.5 参照]

解説：

- 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者は、凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が增大する可能性がある。高度の肝機能障害のある患者への本剤投与の適否を慎重に判断し、本剤を使用する場合は、出血に十分注意しながら慎重に投与すること。

9.3.2 「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生抑制」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」に本剤を使用する場合は、凝血異常を伴う肝疾患の患者には投与しないこと（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」参照）。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

解説：

9.5 妊婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、次世代への影響を考慮し、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使用すること（「Ⅶ.5.(2)血液－胎盤関門通過性」参照）。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

解説：

9.6 授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有用性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること（「Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性」参照）。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

9.7 小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

〈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〉

9.8.2 高齢（80歳以上を目安とする）で出血リスクが高い場合には、必要に応じて減量を考慮すること。出血の危険性が増大するおそれがある。〔7.3 参照〕

解説：

9.8.1 一般的に高齢者では腎機能を含む生理機能が低下している場合が多いので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

健康高齢男性に本剤 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<sub>tau</sub> は 33% 高値を示した（「Ⅶ.10.(3) 〈外国人データ〉」参照）。

注）：本剤の承認用量は 15mg、30mg 及び 60mg である。

9.8.2 出血リスクの高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できることを注意喚起するため設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤はP糖蛋白の基質である。

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

10.2 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 [16.7.10 参照]	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。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等		
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 [7.3、16.7.9 参照]	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。	
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 [7.3 参照]	<b>〈効能共通〉</b> 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。 <b>〈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〉</b> 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。	
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	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。	
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、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 [7.2、7.5、16.7.2-16.7.7 参照]	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。	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。

解説：

## 10.2 抗凝固剤、血栓溶解剤

これらの薬剤との併用は、相互に抗血栓作用を増強すると考えられる。これにより、出血の危険性を増大させるおそれがあるので、本剤との併用には注意が必要である。

### 血小板凝集抑制作用を有する薬剤

これらの薬剤との併用は、相互に抗血栓作用を増強すると考えられる。これにより、出血の危険性を増大させるおそれがあるので、本剤との併用には注意が必要である。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>では、抗血小板剤との併用によって本剤投与時の出血性イベントの年間発現率が約 2 倍に上昇することが示された。したがって、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤と本剤との併用は、治療上のベネフィットとリスクを十分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。

### <参考>

#### アスピリン [低用量 (100mg) 及び高用量 (325mg)] との相互作用 (外国人データ)

外国人健康成人 36 例 (各群 6 例) に、アスピリン 100mg と本剤 60mg を 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与、アスピリン 100mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与、及び本剤 60mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与、の 3 種類の投与法を 6 通りの順序で投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験を実施した (休薬期間: 17 日間)。

各投与での投与 1 日目の投与前値に対する投与 5 日目の投与後の出血時間は、本剤とアスピリンの併用では 2.0 倍であり、本剤及びアスピリンの単独投与では、それぞれ 1.2 及び 1.5 倍であった。併用時の安全性のプロフィールに単剤投与時のプロフィールと差はなかった。

外国人健康成人 56 例 (各コホート 28 例) に、コホート 1 ではアスピリン 325mg と本剤 60mg を 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与、及びアスピリン 325mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与、コホート 2 ではアスピリン 325mg と本剤 60mg を 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与、及び本剤 60mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与する各コホート 2 群 2 期のクロスオーバー試験を実施した (休薬期間: 14 日間)。

投与 1 日目の投与前値に対する投与 5 日目の投与後の出血時間は、本剤とアスピリンの併用では 1.8~2.0 倍であり、本剤及びアスピリンの単独投与では、それぞれ 1.4 及び 1.3 倍であった。本剤はアスピリンによる血小板凝集に影響を及ぼさなかった。安全性についても、併用投与時の忍容性が確認された。

### 非ステロイド性消炎鎮痛剤

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。



**P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤**

P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤との併用は、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。これにより、本剤の  $C_{max}$  及び AUC が上昇し（次表、外国人データ）、出血の危険性を増大させるおそれがあるので、本剤との併用には注意が必要である。併用する場合には、本剤を減量又は減量することを考慮すること\*。

「キノジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン」は、薬物相互作用試験結果から、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。

「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）」は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>、Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>において、強力な P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤として、本剤の減量を規定、もしくは併用を禁止しており、注意が必要である。

「ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩」は、ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>、Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>において、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 糖蛋白阻害作用を有するため、併用を注意すべき薬剤として記載した。

\*：適応症や P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤によって、本剤の減量基準が異なるため注意すること。

**本剤の  $C_{max}$  及び AUC の P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤併用投与時と本剤単独投与時の比（外国人データ）**

P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤	$C_{max}$	AUC
ケトコナゾール <sup>注)</sup>	1.89 (1.68, 2.12)	1.87 (1.76, 1.98)
キノジン	1.85 (1.65, 2.08)	1.77 (1.65, 1.89)
ベラパミル	1.53 (1.34, 1.76)	1.53 (1.41, 1.65)
シクロスポリン	1.74 (1.56, 1.93)	1.73 (1.63, 1.83)
エリスロマイシン	1.68 (1.50, 1.89)	1.85 (1.75, 1.96)
アミオダロン	1.66 (1.46, 1.88)	1.40 (1.34, 1.46)

最小二乗平均値の併用投与時/単独投与時の比（90%信頼区間の下限值、上限値）

注）経口投与時のデータ（経口剤：国内未承認）

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 出血

消化管出血（1.3%）、頭蓋内出血（0.3%）、眼内出血（0.2%）、創傷出血（0.1%未満）、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。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。[8.2 参照]

###### 11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT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。

###### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もある。咳嗽、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。

#### 解説：

11.1.1 本剤を投与する際に最も注意しなければならない副作用は出血である。本剤の使用にあたっては、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<sup>注)</sup>。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>、Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>、国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>3-5)</sup>、ELDERCARE-AF 試験<sup>11)</sup>の結果に基づき記載した。なお、出血事象ごとの発現頻度はこの 3 集団の合算発現頻度である。上記の各試験において認められた、本剤との関連性が否定できない大出血の症例一覧を次頁以降に示す。

注) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血傾向 平成 19 年 6 月

## 【心房細動患者】

本剤との関連性が否定できない大出血の症例一覧

〔ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>における本剤 60mg 群（減量した場合は 30mg）での国内症例〕

性・年齢 体重、CL <sub>CR</sub> <sup>注1)</sup>	既往歴/合併症	出血事象名	重篤性 重症度	1日投与量 投与期間	発現日 <sup>注2)</sup>	転帰
男・60代 78kg、72.6mL/min	脂質異常症、甲状腺機能低下症、 虚血性/塞栓性脳卒中、高血圧等	鉄欠乏性貧血	非重篤 中等度	60mg 810日間	124日目	未回復
男・50代 60kg、78.3mL/min	肝うっ血、うっ血性心不全、高血圧、 僧帽弁膜症、大動脈弁疾患等	脳出血	重篤 中等度	60mg 834日間	264日目	回復
男・70代 55kg、63.1mL/min	転倒のリスク増大、虚血性/塞栓性 脳卒中、一過性脳虚血発作、高血圧、 下部消化管出血、消化性潰瘍等	被殻出血	重篤 重度	30mg 1,080日間	657日目	未回復
男・70代 74kg、66.3mL/min	糖尿病、高血圧等	くも膜下出血	重篤 中等度	60mg 1,020日間	503日目	回復したが 後遺症あり
男・70代 66kg、49.1mL/min	虚血性/塞栓性脳卒中、高血圧、 大動脈弁疾患	視床出血	重篤 重度	60mg 1,119日間	567日目	回復したが 後遺症あり
男・70代 66kg、43.0mL/min	アルコール性脂肪肝、腎疾患、 脂質異常症、糖尿病、一過性脳虚血 発作、うっ血性心不全、高血圧等	網膜出血	非重篤 軽度	30mg 1,163日間	574日目	回復
男・60代 90kg、102.4mL/min	脂質異常症、糖尿病、高血圧等	網膜出血	非重篤 軽度	60mg 841日間	618日目	未回復
男・60代 74kg、74.2mL/min	脂質異常症、糖尿病、高血圧、狭心 症、冠血行再建術、PCI等	硝子体出血	非重篤 軽度	60mg 1,255日間	15日目	回復
男・70代 74kg、58.0mL/min	脂質異常症、虚血性/塞栓性脳卒中、 一過性脳虚血発作等	痔出血	非重篤 中等度	60mg 1,165日間	157日目	回復
男・70代 69kg、60.8mL/min	脂質異常症、虚血性/塞栓性脳卒中、 一過性脳虚血発作等	メレナ	非重篤 軽度	60mg 1,346日間	562日目	回復
男・70代 85kg、55.7mL/min	腎疾患、脂質異常症、糖尿病、骨折 既往、虚血性/塞栓性脳卒中、一過 性脳虚血発作、高血圧、末梢動脈疾 患等	胃腸出血	非重篤 中等度	60mg 1,210日間	74日目	回復
女・70代 63kg、52.8mL/min	脂質異常症、高血圧、大動脈弁疾患 等	上部消化管出血	非重篤 軽度	60mg 814日間	168日目	回復
男・70代 73kg、51.1mL/min	脂質異常症、虚血性/塞栓性脳卒中、 高血圧、大動脈弁疾患、消化性潰瘍 等	上部消化管出血	非重篤 軽度	60mg 1,044日間	493日目	回復
女・70代 58kg、62.7mL/min	骨折既往、高血圧、下部消化管出血 等	出血性関節症	非重篤 軽度	30mg 897日間	269日目	回復
男・70代 75kg、60.0mL/min	腎疾患、糖尿病、うっ血性心不全、 高血圧、僧帽弁膜症	血尿	非重篤 軽度	60mg 965日間	789日目	回復
男・70代 84kg、68.4mL/min	糖尿病、高血圧等	外傷性出血	非重篤 中等度	60mg 1,181日間	3日目	回復したが 後遺症あり
女・70代 60kg、53.2mL/min	肝機能異常、脂質異常症、糖尿病、 骨折既往、虚血性/塞栓性脳卒中等	外傷性血腫	重篤 中等度	30mg 897日間	375日目	回復
男・70代 69kg、36.2mL/min	虚血性/塞栓性脳卒中、高血圧、 上部消化管出血、消化性潰瘍等	処置後出血	重篤 重度	30mg 1,113日間	251日目	回復
男・80代 48kg、36.4mL/min	一過性脳虚血発作、高血圧等	硬膜下血腫	重篤 中等度	30mg 871日間	311日目	回復

注1) 無作為化後、本剤投与前の CL<sub>CR</sub> 値 注2) 本剤投与開始日から発現日までの日数

&lt;参考&gt;大出血の定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】1)」参照。

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>における本剤 60mg 群（減量した場合は 30mg）で比較的多く発現した出血に関  
連する副作用の症例概要は「VIII.8.(1)<出血に関連する副作用の症例概要>①「上部消化管出血」」参照。

【静脈血栓塞栓症患者】

本剤との関連性が否定できない大出血の症例一覧

〔Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>における本剤投与群での国内症例〕

該当事例なし

＜参考＞大出血の定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】2)」参照。

Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>における本剤投与群で比較的多く発現した出血に関連する副作用の症例概要は、「VIII.8.(1)

＜出血に関連する副作用の症例概要＞②「不正子宮出血」参照。

【下肢整形外科手術施行患者】

本剤との関連性が否定できない大出血の症例一覧

〔国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>3-5)</sup>での症例〕

術式	性・年齢 体重、CL <sub>CR</sub>	使用理由 (合併症)	出血事象名	重篤性 重症度	1日投与量 投与期間	発現日 <sup>注)</sup>	転帰
TKA	男・80代 55kg、56.3mL/min	関節リウマチ (高血圧、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症、 両膝変形性膝関節症、間質性肺炎)	創傷出血	非重篤 中等度	30mg 3日間	3日目	回復
TKA	女・80代 46kg、49.3mL/min	変形性膝関節症 (高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、左室肥大)	創傷出血	非重篤 中等度	30mg 5日間	3日目	回復
TKA	女・70代 56kg、75mL/min	変形性膝関節症 (高血圧、糖尿病)	小腸出血	非重篤 中等度	30mg 7日間	3日目	回復
TKA	女・70代 50kg、73.7mL/min	変形性膝関節症 (高血圧、高脂血症、上室性期外収縮)	皮下出血	非重篤 中等度	30mg 5日間	4日目	回復
THA	女・70代 50kg、60.9mL/min	変形性股関節症	創傷出血	非重篤 軽度	30mg 3日間	3日目	回復
THA	女・60代 50kg、78.7mL/min	変形性股関節症 (高脂血症)	皮下出血	非重篤 中等度	30mg 6日間	6日目	回復
HFS	女・80代 44kg、47.6mL/min	大腿骨頸部外側（転子部）骨折 (認知症)	胃腸出血	非重篤 軽度	30mg 10日間	9日目	軽快
HFS	男・80代 47kg、52.2mL/min	大腿骨頸部外側（転子部）骨折 (高血圧、糖尿病、頸動脈硬化症)	硬膜下血腫	重篤 重度	30mg 13日間	21日目 (投与終了 8日後)	軽快

注) 本剤投与開始日から発現日までの日数

TKA：人工膝関節全置換術、THA：人工股関節全置換術、HFS：股関節骨折手術

＜参考＞大出血の定義は「V.5.(1)臨床データパッケージ【注釈】3)」参照。

また、国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験<sup>3-7)</sup>において、出血に関連する重篤な副作用は、硬膜下血腫1例と出血性関節症1例の2例であった。この2例の症例概要は、「VIII.8.(1)＜出血に関連する副作用の症例概要＞③「硬膜下血腫」」、「VIII.8.(1)＜出血に関連する副作用の症例概要＞④「出血性関節症」参照。

## ＜出血に関連する副作用の症例概要＞

① 「上部消化管出血」発現症例概要（ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>）

患者		1日投与量 事象発現までの 投与日数	副作用			
性 年齢	使用理由 (既往歴/合併症)		経過及び処置			
男 70代	虚血性脳卒中/全身性 塞栓症の発症抑制 (大動脈弁膜疾患、高 血圧、虚血性/塞栓性脳 卒中、背部痛、白内障、 便秘、高尿酸血症、脂 質異常症、消化性潰瘍)	60mg 491日間	投与開始日 投与177日目 投与492日目 (投与中止日)	本剤60mg/日の投与が開始された。 鉄欠乏性貧血が発現。クエン酸第一鉄ナトリウムによる治療を受けた。 全身倦怠感を訴え、受診。血液検査を実施。貧血の増悪が認められた。本剤の投与が中止された(最終投与は前日)。 代替の抗凝固療法としてワルファリンが投与された。		
体重：73kg CL <sub>CR</sub> <sup>※</sup> ：51.1mL/min			中止1日後 中止2日後 中止3日後 中止9日後 中止11日後	胃カメラで検査したところ、胃粘膜びらんからの出血(上部消化管出血)が確認された。 上部消化管出血に対してアルゴンプラズマ凝固法(APC)が実施された。貧血の原因は上部消化管出血であると考えられた。 血液検査を実施。貧血の増悪及び出血の再発は認められなかった。 上部消化管出血は回復したと判断された。 貧血は臨床検査値異常を残して回復したと判断された。		
臨床検査値						
		投与開始日	投与176日目	投与358日目	中止5日後	中止76日後
	ヘモグロビン (g/dL)	13.7	10.1	11.5	7.9	10.1
	ヘマトクリット値 (%)	40.0	31.3	34.9	25.0	31.5
	血小板数 (×10,000/mm <sup>3</sup> )	21.9	20.3	16.6	—	18.8
併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、シロスタゾール、バルサルタン、ペプリジル塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム、トリクロルメチアジド、アテノロール、メコバラミン、オメプラゾールナトリウム、チアミンジスルフィドリン酸塩、センナエキス、オメプラゾール						

※無作為化後、本剤投与前のCL<sub>CR</sub>値

② 「不正子宮出血」発現症例概要（Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>）

患者		1日投与量	副作用			
性 年齢	使用理由 (既往歴/合併症)	事象発現まで の投与日数	経過及び処置			
女 30代	深部静脈血栓症の治療 及び再発抑制 (肝機能検査異常、ア レルギー性鼻炎、貧血、 子宮内膜肥厚、脂肪肝)	60mg 89日間	投与開始日	本剤 60mg/日の投与が開始された。		
	体重：85kg CL <sub>CR</sub> *：177.7mL/min		投与 78 日目	月経が始まった。		
			投与 80 日目	患者は出血量が先月以上であると感じた。		
			投与 90 日目 (投与中止日)	月経時の出血量が多く、出血が止まらないことか ら、患者は婦人科を受診した。超音波断層法にて、 子宮内凝固の滞留が明らかになり、子宮内膜搔爬 術が実施された。 臨床検査にてヘモグロビンは 7.0g/dL であり、安 静に治療を受けるため集中治療室 (ICU) に入院 となり、本剤の投与が中止された (最終投与は前 日)。めまいとよろめきが認められた。止血剤と 鉄の投与により、出血は減少した。		
			中止 4 日後	止血剤は中止された。		
			中止 6 日後	少量の出血が認められたが、ヘモグロビン値は 8.3g/dL であり、患者は退院した。		
			中止 27 日後	フォローアップ受診時に出血はすでに止まって いることが確認され、回復と判断された。		
臨床検査値						
		投与 9 日前	投与 82 日目	投与 90 日目 (投与中止日)	中止 2 日後	中止 6 日後
		7.8	11.5	7.0	6.7	8.3
		25.9	35.5	21.5	21.8	26.8
併用薬：クエン酸第一鉄ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ヘパリンナトリウム、セフジニル、カル バゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、酸化鉄、トラネキサム酸						

※無作為化後、本剤投与前の CL<sub>CR</sub> 値

③ 「硬膜下血腫」発現症例概要（股関節骨折手術施行患者を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 80代	大腿骨頸部外側（転子部）骨折 (高血圧、糖尿病、頸動脈硬化症)	30mg 13日間	投与5日前 投与1日前 投与開始日 投与13日目 (終了日) 終了8日後  終了11日後  終了19日後  終了33日後  終了61日後	右大腿骨頸部外側（転子部）を骨折。 骨接合術が施行された。 本剤30mg/日の投与が開始された。 本剤の投与が終了した。  合併症の診療として、頸動脈エコー検査及び頭部MRI検査が実施され、頭部MRI検査にてmass signが認められ、10cm×10cm程度の左慢性硬膜下血腫が認められた。 硬膜下血腫に対して穿頭血腫除去術が施行された。 頭部CT検査にて、mass signの減少が確認された。 頭部MRI検査で軽度のmass signが認められたものの、治療は不要と判断された。 他に症状及び徴候が認められず、軽快と判断され退院となった。
体重：47kg CLCR：52.2mL/min				

## 臨床検査値

	術前検査 投与4日前	投与1日前	投与開始日	投与7日目	投与13日目 (終了日)	終了11日後
ヘモグロビン (g/dL)	11.9	9.7	8.8	9.0	9.8	10.4
赤血球数(×10,000/mm <sup>3</sup> )	387	317	281	291	321	345
ヘマトクリット値 (%)	35.4	29.3	25.7	26.6	29.6	31.4
血小板数(×10,000/mm <sup>3</sup> )	22.0	16.2	17.8	42.4	48.1	27.5

併用薬：テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、アゼルニジピン、チモロールマレイン酸塩、ラタノプロスト、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、プロチゾラム、トリアゾラム、セフジニル、セファゾリンナトリウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、インスリン

④ 「出血性関節症」発現症例概要（人工膝関節全置換術施行患者を対象とした国内及び台湾での第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70代	変形性膝関節症 (高血圧、高脂血症、 糖尿病、高尿酸血症)	30mg 4日間	投与1日前 投与開始日	右人工膝関節全置換術が施行された。 本剤 30mg/日の投与が開始された。ヘモグロビンは 10.2g/dL。
体重：73kg CLCR：63.1mL/min			投与3日目	右下肢大腿から下腿にかけて著明な腫脹、熱感、疼痛、発赤が認められ、右膝関節の屈伸展制限も認められたため、右膝関節内血腫が疑われた。
			投与4日目 (投与中止日)	本剤投与後に転倒による術創部出血を認めたことから、被験者の安全性を考慮し、投与を中止。
			中止13日後	腫脹と熱感が軽減せず、37℃台の微熱が続き、CRPが 3.17mg/dLであったため、創部感染症が疑われ、右膝関節切開術が施行され、入院延長となった。膝関節内に明らかな排膿汚染の徴候はなく、血性の関節液約 80mLと凝血塊が採取された。関節内血腫は 5cm以上であった。血性関節液培養検査の結果、細菌は認められなかった。
			中止32日後	37℃台の微熱が継続し、右膝関節の熱感と腫脹はやや軽減したものの持続していた。
			中止40日後	内科で膠原病の検査が行われたが陰性であった。
			中止41日後	CRPが 0.49mg/dLに低下し、体温が平熱となった。
			中止49日後	右膝関節の疼痛、発赤、及び屈伸展制限が消失し、腫脹と熱感もかなり軽減したため、回復と判断された。

臨床検査値

	術前検査 投与11日前	投与開始日	投与4日目 (投与中止日)	中止13日後	中止19日後	中止34日後
ヘモグロビン (g/dL)	12.0	10.2	8.7	10.7	10.2	11.7
赤血球数 (×10,000/mm <sup>3</sup> )	411	348	289	365	359	419
ヘマトクリット値 (%)	37.1	31.2	25.7	32.9	31.6	36.3
血小板数 (×10,000/mm <sup>3</sup> )	27.7	27.4	24.6	61.1	36.4	39.4

併用薬：ブプレノルフィン塩酸塩、ドロペリドール、アムロジピンベシル酸塩、アロプリノール、アトルバスタチンカルシウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、バンコマイシン、塩酸ペンタゾシン、ヒドロキシジンパモ酸塩



## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多	血小板数減少
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 上昇、ビリルビン上昇、AST 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
消化器		下痢	悪心、腹痛
過敏症		発疹、そう痒	血管浮腫、蕁麻疹
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱	

## 解説：

11.2 ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>、Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>、国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>3-5)</sup>、ELDERCARE-AF 試験<sup>11)</sup>の成績を合算し、主な副作用を発現頻度とともに記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【心房細動患者】

ENGAGE AF-TIMI 48 試験<sup>1)</sup>における副作用発現状況（発現頻度 0.1%以上）

	全体	日本人のみ
評価対象例数	7,012	336
副作用発現例数 (%)	2,024 (28.9)	167 (49.7)
試験期間（中央値）	2.8年	3.0年

副作用の種類	例数 (%)	
	全体	日本人のみ
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
尿路感染	8 (0.1)	
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
貧血	110 (1.6)	6 (1.8)
特発性血腫	65 (0.9)	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血	21 (0.3)	3 (0.9)
血小板減少症	13 (0.2)	
<b>神経系障害</b>		
浮動性めまい	22 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	16 (0.2)	
脳出血	15 (0.2)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	14 (0.2)	1 (0.3)
脳血管発作	11 (0.2)	
虚血性脳卒中	9 (0.1)	
<b>眼障害</b>		
結膜出血	57 (0.8)	11 (3.3)
眼出血	28 (0.4)	2 (0.6)
網膜出血	11 (0.2)	3 (0.9)
<b>耳及び迷路障害</b>		
耳出血	10 (0.1)	3 (0.9)
<b>血管障害</b>		
出血	9 (0.1)	3 (0.9)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		
鼻出血	434 (6.2)	29 (8.6)
喀血	59 (0.8)	7 (2.1)
呼吸困難	9 (0.1)	
<b>胃腸障害</b>		
歯肉出血	101 (1.4)	10 (3.0)
胃腸出血	78 (1.1)	3 (0.9)
直腸出血	72 (1.0)	
血便排泄	43 (0.6)	3 (0.9)
痔出血	43 (0.6)	8 (2.4)
下痢	31 (0.4)	
メレナ	28 (0.4)	4 (1.2)
上部消化管出血	28 (0.4)	2 (0.6)
口腔内出血	23 (0.3)	2 (0.6)
下部消化管出血	21 (0.3)	1 (0.3)
悪心	21 (0.3)	
上腹部痛	18 (0.3)	
肛門出血	16 (0.2)	2 (0.6)
胃炎	16 (0.2)	1 (0.3)
消化不良	12 (0.2)	
変色便	9 (0.1)	
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
斑状出血	75 (1.1)	
皮膚出血	36 (0.5)	4 (1.2)
皮下出血	23 (0.3)	14 (4.2)
そう痒症	16 (0.2)	
発疹	12 (0.2)	
脱毛症	9 (0.1)	1 (0.3)
点状出血	8 (0.1)	

副作用の種類	例数 (%)	
	全体	日本人のみ
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
筋痙縮	8 (0.1)	
<b>腎及び尿路障害</b>		
血尿	247 (3.5)	19 (5.7)
腎機能障害	16 (0.2)	2 (0.6)
<b>生殖系及び乳房障害</b>		
膣出血	11 (0.2)	
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>		
末梢性浮腫	17 (0.2)	4 (1.2)
疲労	16 (0.2)	
無力症	15 (0.2)	
<b>臨床検査</b>		
腎クレアチニン・クリアランス減少	39 (0.6)	
ヘモグロビン減少	37 (0.5)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (0.5)	2 (0.6)
便潜血陽性	21 (0.3)	8 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20 (0.3)	2 (0.6)
便潜血	17 (0.2)	11 (3.3)
ヘマトクリット減少	16 (0.2)	
INR 増加	15 (0.2)	5 (1.5)
尿中血陽性	14 (0.2)	3 (0.9)
肝酵素上昇	14 (0.2)	
血中クレアチニン増加	13 (0.2)	
肝機能検査異常	10 (0.1)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (0.1)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.1)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	8 (0.1)	1 (0.3)
血小板数減少	8 (0.1)	
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
挫傷	149 (2.1)	2 (0.6)
外傷性血腫	78 (1.1)	6 (1.8)
外傷性出血	36 (0.5)	14 (4.2)
裂傷	34 (0.5)	1 (0.3)
処置後出血	23 (0.3)	3 (0.9)
創傷出血	12 (0.2)	2 (0.6)
擦過傷	9 (0.1)	1 (0.3)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.14.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

## 【静脈血栓塞栓症患者】

急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした Hokusai-VTE 試験<sup>2)</sup>における副作用発現状況

(発現頻度 0.1%以上)

	全体	日本人のみ
評価対象例数	4,118	106
副作用発現例数 (%)	1,029 (25.0)	52 (49.1)
試験期間 (中央値)	1.0 年	1.1 年

副作用の種類	例数 (%)	
	全体	日本人のみ
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
貧血	16 (0.4)	2 (1.9)
特発性血腫	7 (0.2)	
<b>神経系障害</b>		
頭痛	20 (0.5)	
浮動性めまい	9 (0.2)	
<b>眼障害</b>		
結膜出血	15 (0.4)	1 (0.9)
<b>血管障害</b>		
血腫	35 (0.8)	1 (0.9)
深部静脈血栓症	11 (0.3)	2 (1.9)
出血	8 (0.2)	2 (1.9)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		
鼻出血	134 (3.3)	7 (6.6)
喀血	29 (0.7)	
呼吸困難	9 (0.2)	
肺塞栓症	7 (0.2)	1 (0.9)
<b>胃腸障害</b>		
歯肉出血	65 (1.6)	2 (1.9)
直腸出血	50 (1.2)	
胃腸出血	18 (0.4)	
悪心	18 (0.4)	1 (0.9)
血便排泄	16 (0.4)	
上腹部痛	10 (0.2)	
消化不良	9 (0.2)	1 (0.9)
痔出血	9 (0.2)	2 (1.9)
下痢	7 (0.2)	1 (0.9)
嘔吐	6 (0.1)	
吐血	5 (0.1)	
メレナ	5 (0.1)	
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	16 (0.4)	2 (1.9)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
脱毛症	16 (0.4)	
発疹	16 (0.4)	1 (0.9)
斑状出血	9 (0.2)	
そう痒症	7 (0.2)	
蕁麻疹	5 (0.1)	1 (0.9)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
四肢痛	7 (0.2)	
<b>腎及び尿路障害</b>		
血尿	77 (1.9)	2 (1.9)
<b>生殖系及び乳房障害</b>		
月経過多	85 (2.1)	2 (1.9)
膣出血	24 (0.6)	
不正子宮出血	13 (0.3)	1 (0.9)

副作用の種類	例数 (%)	
	全体	日本人のみ
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>		
注射部位血腫	47 (1.1)	
疲労	11 (0.3)	
血管穿刺部位血腫	9 (0.2)	
胸痛	8 (0.2)	
末梢性浮腫	5 (0.1)	
<b>臨床検査</b>		
肝酵素上昇	82 (2.0)	8 (7.5)
肝機能検査異常	33 (0.8)	7 (6.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27 (0.7)	2 (1.9)
トランスアミナーゼ上昇	24 (0.6)	
INR 増加	18 (0.4)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (0.3)	
尿中血陽性	11 (0.3)	2 (1.9)
肝酵素異常	11 (0.3)	6 (5.7)
ヘモグロビン減少	7 (0.2)	1 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	6 (0.1)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.1)	1 (0.9)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
挫傷	41 (1)	
過量投与	10 (0.2)	
処置後出血	7 (0.2)	1 (0.9)
外傷性出血	7 (0.2)	1 (0.9)
外傷性血腫	6 (0.1)	

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.14.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

## 【下肢整形外科手術施行患者】

国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>3-5)</sup>における副作用発現状況

評価対象例数	716
副作用発現例数 (%)	278 (38.8)

副作用の種類	例数 (%)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	5 (0.7)
鼻咽頭炎	2 (0.3)
肺炎	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	3 (0.4)
貧血	3 (0.4)
<b>代謝及び栄養障害</b>	3 (0.4)
糖尿病	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	5 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.1)
頭痛	3 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.1)
<b>眼障害</b>	3 (0.4)
結膜出血	2 (0.3)
複視	1 (0.1)
<b>耳及び迷路障害</b>	2 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.1)
中耳滲出液	1 (0.1)
<b>心臓障害</b>	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	21 (2.9)
高血圧	1 (0.1)
創傷出血	20 (2.8)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	11 (1.5)
咳嗽	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)
鼻出血	9 (1.3)

副作用の種類	例数 (%)
<b>胃腸障害</b>	21 (2.9)
腹部不快感	2 (0.3)
腹部膨満	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
口唇炎	2 (0.3)
便秘	1 (0.1)
下痢	4 (0.6)
胃腸出血	2 (0.3)
歯肉出血	2 (0.3)
舌炎	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)
下部消化管出血	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)
痔出血	1 (0.1)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	49 (6.8)
薬疹	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)
皮下出血	35 (4.9)
そう痒症	3 (0.4)
発疹	6 (0.8)
全身性皮疹	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.1)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	10 (1.4)
関節痛	1 (0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.1)
出血性関節症	7 (1.0)
四肢痛	1 (0.1)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.12.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験<sup>3-5)</sup>における副作用発現状況  
(つづき)

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
<b>腎及び尿路障害</b>	11 (1.5)	<b>臨床検査 (つづき)</b>	
血尿	9 (1.3)	血中トリグリセリド増加	7 (1.0)
尿閉	1 (0.1)	血中尿素増加	1 (0.1)
排尿回数減少	1 (0.1)	血中尿酸増加	3 (0.4)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	1 (0.1)	C-反応性蛋白増加	1 (0.1)
性器出血	1 (0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	71 (9.9)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	11 (1.5)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.1)	ヘマトクリット減少	6 (0.8)
末梢性浮腫	4 (0.6)	尿中血陽性	35 (4.9)
発熱	3 (0.4)	ヘモグロビン減少	7 (1.0)
血性分泌物	3 (0.4)	赤血球数減少	6 (0.8)
<b>臨床検査</b>	178 (24.9)	尿中赤血球陽性	3 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	46 (6.4)	血小板数増加	12 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (3.1)	好酸球百分率増加	4 (0.6)
血中ビリルビン増加	22 (3.1)	尿中蛋白陽性	1 (0.1)
血中クロール減少	1 (0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	22 (3.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	便潜血陽性	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.3)	<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	10 (1.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	硬膜下血腫	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.0)	創部分泌	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	処置後血腫	7 (1.0)
血圧上昇	1 (0.1)	処置後腫脹	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)		

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.12.0)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

下表のとおりである。

【心房細動患者】

該当資料なし

【静脈血栓塞栓症患者】

該当資料なし

【下肢整形外科手術施行患者】

国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験の背景因子別の副作用発現状況

背景因子		エドキサバン 15mg		エドキサバン 30mg	
		評価例数	発現例数	評価例数	発現例数
実施地域	日本	192	59 (30.7)	870	324 (37.2)
	台湾	3	1 (33.3)	34	18 (52.9)
年齢 (歳)	< 65	72	15 (20.8)	306	110 (35.9)
	≥ 65	123	45 (36.6)	598	232 (38.8)
	< 75	146	35 (24.0)	610	230 (37.7)
	≥ 75	49	25 (51.0)	294	112 (38.1)
性別	男性	35	8 (22.9)	174	61 (41.5)
	女性	160	52 (32.5)	757	281 (37.1)
体重 (Kg)	< 50	37	14 (37.8)	179	71 (39.7)
	≥ 50	158	46 (29.1)	725	271 (37.4)
	< 60	109	37 (33.9)	527	195 (37.0)
	≥ 60	86	23 (26.7)	377	147 (39.0)
	< 70	160	47 (29.4)	768	285 (37.1)
	≥ 70	35	13 (37.1)	136	57 (41.9)
CL <sub>CR</sub> (mL/min)	< 50	13	7 (53.8)	86	35 (40.7)
	≥ 50 < 80	84	31 (36.9)	399	153 (38.3)
	≥ 80	98	22 (22.4)	419	154 (36.8)
原疾患 <sup>a)</sup>	変形性関節症	171	54 (31.6)	743	281 (37.8)
	関節リウマチ	13	6 (46.2)	59	21 (35.6)
	その他	117	46 (39.3)	145	61 (42.1)
NSAIDs 併用の有無	あり	186	58 (31.2)	870	327 (37.6)
	なし	9	2 (22.2)	34	15 (44.1)
P-gp 阻害作用を有する薬剤 <sup>b)</sup> 併用の有無	あり	5	2 (40.0)	17	6 (35.3)
	なし	190	58 (30.5)	887	336 (37.9)

a : 日本 HFS P3 は含まない

b : ベラパミル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 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。

## 13.2 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<sup>24)</sup>。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。

## 解説：

13.1 これまでの臨床試験成績から、出血性イベントの発現率は用量依存的に上昇することが示されている。誤って本剤を過量投与した場合には、出血性イベントを誘発する危険性があるため設定した。

13.2 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、臨床薬理試験の結果より、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ます。出血が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、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。

<外国人データ<sup>24)</sup>>

末期腎不全患者に本剤 15mg を単回経口投与したときの、エドキサバンの曝露に及ぼす血液透析の影響

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		A/B 比 (%) [95%信頼区間]
	透析下 (A)	非透析下 (B)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50.97	52.66	96.79 [75.97, 123.33]
AUC <sub>last</sub> (ng・hr/mL)	624.8	678.1	92.14 [77.94, 108.92]
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	650.5	712.8	91.26 [77.89, 106.93]

A：エドキサバン 15mg を単回経口投与し、投与 2 時間後に血液透析を 4 時間実施

B：血液透析を行わない日に、エドキサバン 15mg を単回経口投与

## 11. 適用上の注意

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

リクシアナ OD錠 15mg・OD錠 30mg・OD錠 60mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 OD錠は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta$ 2グリコプロテインI抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬（リバーロキサバン）とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサバン群では59例中7例に認められたとの報告がある<sup>27)</sup>。

解説：

15.1 他の直接作用型経口抗凝固薬における報告に基づき設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

## (2)安全性薬理試験

中枢神経系（一般症状・行動、自発運動量、協調運動、及び体温）に及ぼす影響（マウス、サル）、心血管系に対する影響（サル、*in vitro*）、呼吸器系に対する影響（サル）、腎機能に対する影響（ラット）について検討した結果、薬効用量で臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

## (3)その他の薬理試験

血小板凝集に及ぼす影響

コラーゲン、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体作動薬（U46619）、及びアデノシン二リン酸（ADP）によるヒト血小板凝集に対して、エドキサバントシル酸塩水和物は 100 $\mu$ M まで影響しなかった。エドキサバントシル酸塩水和物はトロンビンによるヒト血小板凝集を抑制し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）は 2.90 $\mu$ M であった（「VI.2.(2) 5 止血に及ぼす影響（ラット）」及び「VI.2.(2) 6 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース（*in vitro*）」参照）。

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験（ラット、サル）

単回経口投与毒性試験では、概略の致死量は、ラットでは雌雄とも 2,000mg/kg より大、雌カニクイザルでは 400mg/kg より大であった。投薬に関連した変化は、ラットでは認められなかったが、カニクイザルでは、200mg/kg 以上で投与翌日の血液学的検査においてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、FXa 活性の減少、並びに 400mg/kg で血小板数の減少が認められた。

## (2)反復投与毒性試験（ラット、サル）

反復経口投与した場合、ラットの血漿中エドキサバン濃度は、投与量の増加に伴って増加したが、その増加率は投与量の増加率に比べておおむね低かった。また、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は雌で雄より概ね高く、反復投与により増加傾向を示した。カニクイザルの血漿中エドキサバン濃度も、投与量の増加に伴って増加したが、その増加率は投与量の増加率に比べて低かった。しかし、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。反復静脈内投与した場合、ラット及びカニクイザルの血漿中エドキサバン濃度は用量依存的に増加し、C<sub>0</sub> 及び AUC<sub>all</sub> に性差はなく反復投与により蓄積も認められなかった。

## 1) 4 週間経口投与（ラット、サル）

ラット 4 週間反復経口投与で、20mg/kg/日以上の雄で脾臓の出血及び炎症、60mg/kg/日の雄及び 200mg/kg/日の雌雄でヘモグロビン結晶を含む肺炎巣、200mg/kg/日の雌で胸腺の出血が観察された。

（無毒性量：雄 18mg/kg/日、雌 60mg/kg/日）

カニクイザル 4 週間反復経口投与では、100mg/kg/日の雌で死亡及び瀕死例が各 1 例ずつ認められた。いずれも投与あるいは採血時の機械的損傷による出血がエドキサバントシル酸塩水和物の抗凝固作用により持続し、死亡に至ったと推察されたが、原因は特定できなかった。生存例では、100mg/kg/日の雄 1 例で副腎の出血が認められた。

（無毒性量：雌雄 30mg/kg/日）

2) 13 週間経口投与 (サル)

カニクイザル 13 週間反復経口投与では、54mg/kg/日の雌 1 例で投与開始 28 日目 (Day28) に一過性の貧血がみられた。  
(無毒性量：雄 54mg/kg/日、雌 18mg/kg/日)

3) 26 週間経口投与 (ラット)

ラット 26 週間反復経口投与では、投薬に関連する変化はみられなかった。  
(無毒性量：雌雄 54mg/kg/日)

4) 52 週間経口投与 (サル)

カニクイザル 52 週間反復経口投与では、15mg/kg/日の雌 1 例、45mg/kg/日の雌 2 例で死亡又は瀕死期屠殺がみられた。これらの動物では、15mg/kg/日の雌で肺の出血がみられ、45mg/kg/日の雌 1 例では月経期 (出血期間) の延長、重度の貧血、及び蒼白を示し、いずれもエドキサバントシル酸塩水和物の抗凝固作用に関連した死亡又は瀕死期状態発現と推察されたが、他の 1 例の瀕死期状態発現の原因は特定できなかった。生存例においても 15mg/kg/日以上で本剤の抗凝固作用の持続によると推察される貧血や出血を示唆する所見がみられた。  
(無毒性量：雌雄 5mg/kg/日)

5) 2 週間静脈内投与 (ラット、サル)

ラット 2 週間反復静脈内投与では、投薬に関連する変化はみられなかった。  
(無毒性量：雌雄 20mg/kg/日)

カニクイザル 2 週間反復静脈内投与では、4mg/kg/日の雄 1 例で血様便、他の雄 1 例で採血部位周囲の紫斑 (病理組織学的には皮下結合組織層に細胞浸潤、水腫及び出血) がみられた。また、4mg/kg/日群の雌で貧血がみられた。  
(無毒性量：雌雄 1mg/kg/日)

(3) 遺伝毒性試験

① 復帰突然変異試験 (*in vitro*)

エドキサバントシル酸塩水和物の復帰突然変異試験は陰性であった。

② チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞 (CHL 細胞) 染色体異常試験 (*in vitro*)

エドキサバントシル酸塩水和物の CHL 細胞染色体異常試験で、倍数体の有意な増加が代謝活性化 6 時間処理の 1,250µg/mL 以上で認められた。

③ ヒト末梢血リンパ球倍数性試験 (*in vitro*)

非代謝活性化 3 あるいは 46 時間処理、及び代謝活性化 3 時間処理の 313µg/mL 以上で有意な倍数体の増加が認められた。

④ ヒト末梢血リンパ球 *in vitro* 小核試験 (*in vitro*)

非代謝活性化 48 時間処理の 1,856µg/mL、及び代謝活性化 3 時間処理の 1,113.6µg/mL まで小核を増加させなかった。

⑤ *In vivo* 遺伝毒性試験 (ラット、サル)

ラット単回経口投与骨髄小核試験、ラット単回経口投与肝臓小核試験、カニクイザル 4 週間反復経口投与骨髄小核試験及びラット経口投与不定期 DNA 合成試験は、いずれも陰性であった。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス及びラット 104 週間反復経口がん原性試験では、いずれの動物種においても投薬に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

エドキサバントシル酸塩水和物の影響は認められなかった。

(ラット無毒性量：親動物の一般毒性及び生殖、並びに次世代の発生 1,000mg/kg/日)

## 2) 胚・胎児発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットの場合、母動物では、300mg/kg/日で立毛、全身蒼白、膣分泌物、及び下腹部汚染が 1/20 例に、膣口出血が 2/20 例に観察された。胎児では、300mg/kg/日で着床後死亡率のわずかな増加が認められたが、催奇形性はみられなかった。

（ラット無毒性量：母動物の一般毒性及び生殖、並びに次世代の発生 100mg/kg/日）

ウサギの場合、母動物では、200mg/kg/日以上で、死亡、早期産、排糞量の減少、体重増加抑制又は体重減少、及び摂餌量の減少がみられた。胎児では、200mg/kg/日以上で、着床後死亡率の増加、生存胎児数と体重の減少がみられた。また、200mg/kg/日以上で胆嚢変異出現率の増加、600mg/kg/日で骨格変異として完全 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の出現率の増加がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物の血漿中エドキサバン濃度は、投与量の増加とともに増加した。また、反復投与による蓄積はみられなかった。

（ウサギ無毒性量：母動物の一般毒性及び生殖、並びに次世代の発生 60mg/kg/日）

## 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（ラット）

母動物では、30mg/kg/日で膣口出血が 2/21 例に認められた。出生児では、シャトルボックス検査において 30mg/kg/日の雌で検査 1 日目に条件回避行動の有意な低値がみられたが、検査 2 日目や雄では有意差は認められなかった。母動物の血漿中エドキサバン濃度は投与量の増加に伴い増加した。また、反復投与による蓄積はみられなかった。

（ラット無毒性量：母動物の一般毒性 30mg/kg/日、母動物の生殖 10mg/kg/日、次世代の発生 10mg/kg/日）

(6)局所刺激性試験（*in vitro*、ウサギ）

エドキサバントシル酸塩水和物注射用凍結乾燥製剤の溶血性を健康成人男性の末梢血を用い *in vitro* 試験を実施した結果、1.0mg/mL までヒト血液に対して溶血性はなかった。エドキサバントシル酸塩水和物注射用凍結乾燥製剤の血管刺激性試験をウサギの耳介後静脈に 1mL/分の速度で 3 分間投与して評価した。その結果、1.0mg/mL まで刺激性はなかった。

## (7)その他の特殊毒性

1) 代謝物の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（ラット、*in vitro*）

代謝物 M-4 の毒性に関しては、ラット 2 週間反復経口投与毒性試験において 2,000mg/kg/日まで毒性は認められなかった。また、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験において 600mg/kg/日まで毒性は認められなかった。遺伝毒性試験では、エドキサバントシル酸塩水和物と同様に CHL 細胞染色体異常試験で倍数体の増加を誘発することが示された。しかし、復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球倍数性試験及び *in vivo* 小核試験は陰性であった。ラット胚・胎児発生に関する試験では 1,000mg/kg/日まで、影響は認められなかった。

2) 光安全性試験（*in vitro*）

BALB/3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験及び CHL 細胞を用いた光染色体異常試験を実施した結果、それぞれエドキサバントシル酸塩水和物 7.8-1,000µg/mL 及び 313-5,000µg/mL の存在下でいずれも陰性であった。

## 3) 眼機能試験（サル）

エドキサバントシル酸塩水和物の眼機能に及ぼす影響を、エドキサバントシル酸塩水和物の 15mg/kg/日を雌雄カニクイザルに 39 週間反復経口投与して評価した。その結果、エドキサバントシル酸塩水和物の影響は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg

4年（安定性試験結果に基づく）

リクシアナ錠 60mg

3年（安定性試験結果に基づく）

リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg・錠 60mg

該当資料なし

リクシアナ OD 錠 15mg・OD 錠 30mg・OD 錠 60mg

#### 20.取扱い上の注意

20.1 PTP シートから取り出し後又はプラスチックボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 錠剤表面には使用色素により、リクシアナ OD 錠 15mg は黄色の斑点、リクシアナ OD 錠 30mg は赤色の斑点、リクシアナ OD 錠 60mg は黄色の斑点がそれぞれみられることがある。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照  
(第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>)

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

### 7. 国際誕生年月日

2011年4月22日（日本）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リクシアナ錠 15mg	2011年4月22日	22300AMX00547	2011年7月19日	2011年7月19日
リクシアナ錠 30mg	2011年4月22日	22300AMX00548	2011年7月19日	2011年7月19日
リクシアナ錠 60mg	2014年9月26日	22600AMX01308	2014年11月25日	2014年12月8日
リクシアナOD錠 15mg	2017年8月16日	22900AMX00946	2017年11月29日	2017年11月29日
リクシアナOD錠 30mg	2017年8月16日	22900AMX00947	2017年11月29日	2017年11月29日
リクシアナOD錠 60mg	2017年8月16日	22900AMX00948	2017年11月29日	2017年11月29日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg :

2014年9月26日

内 容 : 「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び

「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能又は効果の追加

リクシアナ錠 15mg・OD錠 15mg :

2021年8月25日

内 容 : 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の用法及び用量に「また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる。」の追加

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg :

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

8年（2011年4月22日～2019年4月21日）

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

上記再審査期間の残余期間（2014年9月26日～2019年4月21日）

リクシアナ錠 60mg :

リクシアナ錠 15mg、錠 30mg の再審査期間の残余期間（2014年9月26日～2019年4月21日）

リクシアナOD錠 15mg・OD錠 30mg・OD錠 60mg :

リクシアナ錠 15mg・錠 30mg の再審査期間の残余期間（2017年8月16日～2019年4月21日）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別 医薬品コード (YJコード)	レセプト電算 処理システム 用コード
リクシアナ 錠 15mg	1208092010301 (プラスチックボトル 100錠) 1208092010101 (PTP 100錠) 1208092010201 (PTP 140錠)	3339002F1020	3339002F1020	622080901
リクシアナ 錠 30mg	1208108010301 (プラスチックボトル 100錠) 1208108010101 (PTP 100錠) 1208108010201 (PTP 140錠)	3339002F2026	3339002F2026	622081001
リクシアナ 錠 60mg	1237528010301 (プラスチックボトル 100錠) 1237528010101 (PTP 100錠) 1237528010201 (PTP 140錠)	3339002F3022	3339002F3022	622375201
リクシアナ OD錠 15mg	1257601010301 (プラスチックボトル 100錠) 1257601010101 (PTP 100錠) 1257601010201 (PTP 140錠)	3339002F4029	3339002F4029	622576001
リクシアナ OD錠 30mg	1257618010301 (プラスチックボトル 100錠) 1257618010101 (PTP 100錠) 1257618010201 (PTP 140錠)	3339002F5025	3339002F5025	622576101
リクシアナ OD錠 60mg	1257625010301 (プラスチックボトル 100錠) 1257625010101 (PTP 100錠) 1257625010201 (PTP 140錠)	3339002F6021	3339002F6021	622576201

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 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）（リクシアナ錠 2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.11）
- 2) 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）（リクシアナ錠 2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.16）
- 3) 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（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.26）
- 4) 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（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.27）
- 5) 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（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.30）
- 6) 社内資料：人工股関節全置換術施行患者における後期第Ⅱ相試験成績
- 7) 社内資料：人工膝関節全置換術施行患者における後期第Ⅱ相試験成績
- 8) 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（リクシアナ錠 2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.15）
- 9) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.10）
- 10) Ruff CT, et al. : J Am Coll Cardiol 2014;64(6):576-584 (PMID : 25104527)
- 11) 社内資料：出血リスクが高い高齢心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験成績（ELDERCARE-AF）
- 12) Fuji T, et al. : J Thromb Haemost 2010;8(11):2458-2468 (PMID : 20723033)
- 13) 富士武史ほか：臨床医薬 2014;30(9):761-776
- 14) Nakamura M, et al. : Circ Rep 2020;2(3):192-202 (PMID : 33693227)
- 15) 社内資料：エドキサバンのXa酵素阻害作用（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2）
- 16) 社内資料：ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2）
- 17) 社内資料：出血時間に及ぼす影響（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.3）
- 18) 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（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.3）
- 19) 社内資料：エドキサバン OD 錠とエドキサバン錠の生物学的同等性試験
- 20) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回投与試験(1)（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.1）
- 21) 社内資料：健康成人男性を対象とした反復投与試験（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5）
- 22) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回投与試験(2) 市販予定製剤単回投与時の食事の影響
- 23) Parasrampur DA, et al. : J Clin Pharmacol 2015;55(11):1286-1292 (PMID : 25969414)
- 24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態（リクシアナ錠 2014年9月26日承認、CTD 2.7.6.3）
- 25) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.38）
- 26) Fox J : Int Anesthesiol Clin 2001;39(1):51-61 (PMID : 11285944)
- 27) Pengo V, et al. : Blood 2018;132(13):1365-1371 (PMID : 30002145)

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

エドキサバンは、2011年4月22日に「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の適応で、日本で初めて承認を取得し、その後、2014年9月26日に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の適応で承認を取得した。エドキサバンは、現在、63の国又は地域で承認を取得し、40の国又は地域で販売されている。

主な承認又は販売国は以下の通りである。

米国、英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、スイス、カナダ等

OD錠は海外で販売していない。

(2021年4月現在)



主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (SAVAYSA – edoxaban tosylate tablet, film coated Daiichi Sankyo, Inc., 2021年3月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Reduction in the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation</b></p> <p>SAVAYSA is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism (SE) in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF).</p> <p><u>Limitation of Use for NVAF</u></p> <p>SAVAYSA should not be used in patients with CrCL &gt; 95 mL/min because of an increased risk of ischemic stroke compared to warfarin [see <i>Dosage and Administration (2.1), Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p><b>1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism</b></p> <p>SAVAYSA is indicated for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) following 5 to 10 days of initial therapy with a parenteral anticoagulant.</p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Nonvalvular Atrial Fibrillation</b></p> <p>The recommended dose of SAVAYSA is 60 mg taken orally once daily [see <i>Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Studies (14.1)</i>]. Assess creatinine clearance, as calculated using the Cockcroft-Gault equation*, before initiating therapy with SAVAYSA. Do not use SAVAYSA in patients with CrCL &gt; 95 mL/min.</p> <p>Reduce SAVAYSA dose to 30 mg once daily in patients with CrCL 15 to 50 mL/min [see <i>Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>*Cockcroft-Gault CrCL = (140-age) x (weight in kg) x (0.85 if female) / (72 x creatinine in mg/dL).</p> <p><b>2.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism</b></p> <p>The recommended dose of SAVAYSA is 60 mg taken orally once daily following 5 to 10 days of initial therapy with a parenteral anticoagulant [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Reduce SAVAYSA dose to 30 mg once daily in patients with CrCL 15 to 50 mL/min, patients who weigh less than or equal to 60 kg, or patients who are taking certain concomitant P-gp inhibitor medications [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p><b>2.3 Administration Information</b></p> <p>If a dose of SAVAYSA is missed, the dose should be taken as soon as possible on the same day. Dosing should resume the next day according to the normal dosing schedule. The dose should not be doubled to make up for</p>

a missed dose.

SAVAYSA can be taken without regard to food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### 2.4 Transition to or from SAVAYSA

##### Transition to SAVAYSA

From	To	Recommendation
Warfarin or other Vitamin K Antagonists	SAVAYSA	Discontinue warfarin and start SAVAYSA when the INR is $\leq 2.5$
Oral anticoagulants other than warfarin or other Vitamin K Antagonists	SAVAYSA	Discontinue current oral anticoagulant and start SAVAYSA at the time of the next scheduled dose of the other oral anticoagulant
Low Molecular Weight Heparin(LMWH)	SAVAYSA	Discontinue LMWH and start SAVAYSA at the time of the next scheduled administration of LMWH
Unfractionated heparin	SAVAYSA	Discontinue the infusion and start SAVAYSA 4 hours later

##### Transition from SAVAYSA

From	To	Recommendation
SAVAYSA	Warfarin	<i>Oral option:</i> For patients taking 60 mg of SAVAYSA, reduce the dose to 30 mg and begin warfarin concomitantly. For patients receiving 30 mg of SAVAYSA, reduce the dose to 15 mg and begin warfarin concomitantly. INR must be measured at least weekly and just prior to the daily dose of SAVAYSA to minimize the influence of SAVAYSA on INR measurements. Once a stable INR $\geq 2.0$ is achieved, SAVAYSA should be discontinued and the warfarin continued
SAVAYSA	Warfarin	<i>Parenteral option:</i> Discontinue SAVAYSA and administer a parenteral anticoagulant and warfarin at the time of the next scheduled SAVAYSA dose. Once a stable INR $\geq 2.0$ is achieved the parenteral anticoagulant should be discontinued and the warfarin continued
SAVAYSA	Non-Vitamin-K Dependent Oral anticoagulants	Discontinue SAVAYSA and start the other oral anticoagulant at the time of the next dose of SAVAYSA

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="480 152 724 262">SAVAYSA</td> <td data-bbox="724 152 968 262">Parenteral anticoagulants</td> <td data-bbox="968 152 1445 262">Discontinue SAVAYSA and start the parenteral anticoagulant at the time of the next dose of SAVAYSA</td> </tr> </table>	SAVAYSA	Parenteral anticoagulants	Discontinue SAVAYSA and start the parenteral anticoagulant at the time of the next dose of SAVAYSA
SAVAYSA	Parenteral anticoagulants	Discontinue SAVAYSA and start the parenteral anticoagulant at the time of the next dose of SAVAYSA		
<p>英国の SPC (Lixiana 30 mg Film-Coated Tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020 年 11 月)</p>	<p>Abbreviations: INR=International Normalized Ratio</p> <p><b>2.5 Discontinuation for Surgery and Other Interventions</b></p> <p>Discontinue SAVAYSA at least 24 hours before invasive or surgical procedures because of the risk of bleeding [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p> <p>If surgery cannot be delayed, there is an increased risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p> <p>SAVAYSA can be restarted after the surgical or other procedure as soon as adequate hemostasis has been established noting that the time to onset of pharmacodynamic effect is 1-2 hours [<i>see Warnings and Precautions (5.2)</i>]. Administer a parenteral anticoagulant and then switch to oral SAVAYSA, if oral medication cannot be taken during or after surgical intervention.</p> <p><b>2.6 Administration Options</b></p> <p>For patients who are unable to swallow whole tablets, SAVAYSA tablets may be crushed and mixed with 2 to 3 ounces of water and immediately administered by mouth or through a gastric tube. The crushed tablets may also be mixed into applesauce and immediately administered orally [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Lixiana is indicated in prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age <math>\geq 75</math> years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack (TIA).</p> <p>Lixiana is indicated in treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and for the prevention of recurrent DVT and PE in adults (see section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients).</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Prevention of stroke and systemic embolism</i></p> <p>The recommended dose is 60 mg edoxaban once daily.</p> <p>Therapy with edoxaban in NVAF patients should be continued long term.</p> <p><i>Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTE)</i></p> <p>The recommended dose is 60 mg edoxaban once daily following initial use of parenteral anticoagulant for at least 5 days (see section 5.1). Edoxaban and initial parenteral anticoagulant should not be administered simultaneously.</p>			

The duration of therapy for treatment of DVT and PE (venous thromboembolism, (VTE)), and prevention of recurrent VTE should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4). Short duration of therapy (at least 3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation) and longer durations should be based on permanent risk factors or idiopathic DVT or PE.

For NVAF and VTE the recommended dose is 30 mg edoxaban once daily in patients with one or more of the following clinical factors:

- Moderate or severe renal impairment (creatinine clearance (CrCl) 15 - 50 mL/min)
- Low body weight  $\leq 60$  kg
- Concomitant use of the following P-glycoprotein (P-gp) inhibitors: ciclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole.

**Table 1: Summary of posology in NVAF and VTE (DVT and PE)**

Summary guide for dosing		
Recommended dose		60 mg edoxaban once daily
Dose recommendation for patients with one or more of the following clinical factors:		
Renal impairment	<i>Moderate or severe (CrCl 15 – 50 mL/min)</i>	30 mg edoxaban once daily
Low body weight	$\leq 60$ kg	
P-gp inhibitors	<i>Ciclosporin, dronedarone, erythromycin, ketoconazole</i>	

#### *Missed dose*

If a dose of edoxaban is missed, the dose should be taken immediately and then be continued the following day with the once-daily intake as recommended. The patient should not take double the prescribed dose on the same day to make up for a missed dose.

#### *Switching to and from edoxaban*

Continued anticoagulant therapy is important in patients with NVAF and VTE. There may be situations that warrant a change in anticoagulation therapy (Table 2).

**Table 2: Switching of anticoagulant treatment in NVAF and VTE (DVT and PE)**

Switching to edoxaban		
From	To	Recommendation
Vitamin K antagonist (VKA)	Edoxaban	Discontinue the VKA and start edoxaban when the international normalised ratio (INR) is $\leq 2.5$ .
Oral anticoagulants other than VKA • dabigatran • rivaroxaban	Edoxaban	Discontinue dabigatran, rivaroxaban or apixaban and start edoxaban at the time of the next dose of the oral

	• apixaban		anticoagulant (see section 5.1).
	Parenteral anticoagulants	Edoxaban	These medicinal products should not be administered simultaneously.
			Subcutaneous anticoagulant (i.e. low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux):  Discontinue subcutaneous anticoagulant and start edoxaban at the time of the next scheduled subcutaneous anticoagulant dose.
			Intravenous unfractionated heparin (UFH): Discontinue the infusion and start edoxaban 4 hours later.
	<b>Switching from edoxaban</b>		
<b>From</b>	<b>To</b>	<b>Recommendation</b>	
Edoxaban	VKA	<p>There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from edoxaban to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant.</p> <p><i>Oral option:</i> For patients currently on a 60 mg dose, administer anedoxaban dose of 30 mg once daily together with an appropriate VKA dose.</p> <p>For patients currently on a 30 mg dose (for one or more of the following clinical factors: moderate to severe renal impairment (CrCl 15 – 50 mL/min), low body weight, or use with certain P-gp inhibitors), administer an edoxaban dose of 15 mg once daily together with an appropriate VKA dose.</p> <p>Patients should not take a loading dose of VKA in order to promptly achieve a stable INR between 2 and 3. It is recommended to take into account the maintenance dose of VKA and if the patient was previously taking a VKA or to use valid INR driven VKA treatment algorithm, in accordance with local practice.</p> <p>Once an INR <math>\geq</math> 2.0 is achieved, edoxaban should be discontinued. Most patients (85%) should be able to</p>	

			<p>achieve an INR <math>\geq 2.0</math> within 14 days of concomitant administration of edoxaban and VKA. After 14 days it is recommended that edoxaban is discontinued and the VKA continued to be titrated to achieve an INR between 2 and 3.</p> <p>It is recommended that during the first 14 days of concomitant therapy the INR is measured at least 3 times just prior to taking the daily dose of edoxaban to minimise the influence of edoxaban on INR measurements. Concomitant edoxaban and VKA can increase the INR post edoxaban dose by up to 46%.</p> <p><i>Parenteral option:</i> Discontinue edoxaban and administer a parenteral anticoagulant and VKA at the time of the next scheduled edoxaban dose. Once a stable INR of <math>\geq 2.0</math> is achieved, the parenteral anticoagulant should be discontinued and the VKA continued.</p>
Edoxaban	Oral anticoagulants other than VKA		Discontinue edoxaban and start the non-VKA anticoagulant at the time of the next scheduled dose of edoxaban.
<b>Switching from edoxaban</b>			
<b>From</b>	<b>To</b>	<b>Recommendation</b>	
Edoxaban	Parenteral anticoagulants	<p>These medicinal products should not be administered simultaneously. Discontinue edoxaban and start the parenteral anticoagulant at the time of the next scheduled dose of edoxaban.</p>	
<p><i>Special populations</i></p> <p><i>Elderly population</i></p> <p>No dose reduction is required (see section 5.2).</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>Renal function should be assessed in all patients by calculating the CrCl prior to initiation of treatment with edoxaban to exclude patients with end stage renal disease (i.e. CrCl <math>&lt; 15</math> mL/min), to use the correct edoxaban dose in patients with CrCl 15 – 50 mL/min (30 mg once daily), in patients with CrCl <math>&gt; 50</math> mL/min (60 mg once daily) and when deciding on the use of edoxaban in patients with increased CrCl (see section 4.4).</p> <p>Renal function should also be assessed when a change in renal function is suspected during treatment (e.g. hypovolaemia, dehydration, and in case of concomitant use of certain medicinal products).</p>			

The method used to estimate renal function (CrCl in mL/min) during the clinical development of edoxaban was the Cockcroft-Gault method. The formula is as follows:

- For creatinine in  $\mu\text{mol/L}$ :

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} (\times 0.85 \text{ if female})}{\text{serum creatinine } [\mu\text{mol/L}]}$$

- For creatinine in mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} (\times 0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{serum creatinine [mg/dL]}}$$

This method is recommended when assessing patients' CrCl prior to and during edoxaban treatment.

In patients with mild renal impairment (CrCl > 50 – 80 mL/min), the recommended dose is 60 mg edoxaban once daily.

In patients with moderate or severe renal impairment (CrCl 15 – 50 mL/min), the recommended dose is 30 mg edoxaban once daily (see section 5.2).

In patients with end stage renal disease (ESRD) (CrCl < 15 mL/min) or on dialysis, the use of edoxaban is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Hepatic impairment*

Edoxaban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk (see section 4.3).

In patients with severe hepatic impairment edoxaban is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

In patients with mild to moderate hepatic impairment the recommended dose is 60 mg edoxaban once daily (see section 5.2). Edoxaban should be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.4).

Patients with elevated liver enzymes (alanine aminotransferase (ALT) or aspartate transaminase (AST) > 2 x upper limit of normal (ULN)) or total bilirubin  $\geq 1.5$  x ULN, were excluded in clinical studies. Therefore edoxaban should be used with caution in this population (see sections 4.4 and 5.2). Prior to initiating edoxaban, liver function testing should be performed.

#### *Body weight*

For patients with body weight  $\leq 60$  kg, the recommended dose is 30 mg edoxaban once daily (see section 5.2).

#### *Gender*

No dose reduction is required (see section 5.2).

#### *Concomitant use of Lixiana with P-glycoprotein (P-gp) inhibitors*

In patients concomitantly taking Lixiana and the following P-gp inhibitors: ciclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole, the recommended dose is 30 mg Lixiana once daily (see section 4.5).

	<p>No dose reduction is required for concomitant use of amiodarone, quinidine or verapamil (see section 4.5).</p> <p>The use of Lixiana with other P-gp inhibitors including HIV protease inhibitors has not been studied.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of edoxaban in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. No data are available.</p> <p><i>Patients undergoing cardioversion</i></p> <p>Lixiana can be initiated or continued in patients who may require cardioversion. For transoesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Lixiana treatment should be started at least <b>2 hours</b> before cardioversion to ensure adequate anticoagulation (see sections 5.1 and 5.2). Cardioversion should be performed no later than 12 hours after the dose of Lixiana on the day of the procedure.</p> <p><b>For all patients undergoing cardioversion:</b> Confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Lixiana as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should follow established guidelines for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>For oral use.</p> <p>Edoxaban can be taken with or without food (see section 5.2).</p> <p>For patients who are unable to swallow whole tablets, Lixiana tablets may be crushed and mixed with water or apple puree and immediately administered orally (see section 5.2).</p> <p>Alternatively, Lixiana tablets may be crushed and suspended in a small amount of water and immediately delivered through a gastric tube after which it should be flushed with water (see section 5.2). Crushed Lixiana tablets are stable in water and apple puree for up to 4 hours.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

- 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



## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

## 5.1 〈参考〉

効能又は効果	錠 15mg OD 錠 15mg	錠 30mg OD 錠 30mg	錠 60mg OD 錠 60mg
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○注1)、注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	○注2)	○	○
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1) 年齢及び患者の状態に応じ考慮する [7.3 参照]

注2) 本剤からワルファリンへの切り替え時 [8.5.4 参照]

〈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〉

5.2 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。

5.3 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。[8.5.1-8.5.3、17.1.3 参照]

## 6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
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	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 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。 また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回 15mg に減量できる。
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 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、エドキサバンとして 30mg を1日1回経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 腎機能障害のある患者では、腎機能に応じて次のように投与すること。[9.2.1、16.6.2、16.6.3、17.1.1、17.1.3 参照]

クレアチンクリアランス (CL <sub>cr</sub> ) 値 (mL/min)	投与法
30 ≤ CL <sub>cr</sub> ≤ 50	30mg を1日1回経口投与すること。
15 ≤ CL <sub>cr</sub> < 30	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 <sup>注)</sup> 。

注) 「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の場合には、年齢、患者の状態に応じて 15mg 1日1回に減量することを考慮すること。[7.3 参照]

7.2 P糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、併用薬に応じて次のように投与すること。[10.2、16.7.2-16.7.7、17.1.1、17.1.3 参照]

併用薬	投与法
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	併用する場合には、本剤 30mg を 1 日 1 回経口投与すること。
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	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 を 1 日 1 回経口投与することを考慮すること。

〈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〉

7.3 高齢の患者（80 歳以上を目安とする）で、以下のいずれも満たす場合、治療上の有益性と出血リスクを考慮して本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤 15mg を 1 日 1 回経口投与することを考慮すること。[1.1、5.1、7.1、9.1.1、9.1.2、9.8.2、10.2、17.1.2 参照]

●次の出血性素因を 1 つ以上有する。

- ・頭蓋内、眼内、消化管等重要器官での出血の既往
- ・低体重（45kg 以下）
- ・クレアチニンクリアランス 15mL/min 以上 30mL/min 未満
- ・非ステロイド性消炎鎮痛剤の常用
- ・抗血小板剤の使用

●本剤の通常用量又は他の経口抗凝固剤の承認用量では出血リスクのため投与できない。

〈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〉

7.4 クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者では、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。[9.2.1、16.6.2 参照]

7.5 P糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。[10.2、16.7.2-16.7.7 参照]

7.6 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。[1.1 参照]

7.7 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空け、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。[1.2 参照]

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (SAVAYSA – edoxaban tosylate tablet, film coated Daiichi Sankyo, Inc., 2021 年 3 月)	<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Available data about SAVAYSA use in pregnant women are insufficient to determine whether there are drug-associated risks for adverse developmental outcomes. In animal developmental studies, no adverse developmental effects were seen when edoxaban was administered orally to pregnant rats and

rabbits during organogenesis at up to 16-times and 8-times, respectively, the human exposure, when based on body surface area and AUC, respectively (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk*

Pregnancy confers an increased risk of thromboembolism that is higher for women with underlying thromboembolic disease and certain high-risk pregnancy conditions. Published data describe that women with a previous history of venous thrombosis are at high risk for recurrence during pregnancy.

##### *Fetal/Neonatal adverse reactions*

Use of anticoagulants, including edoxaban, may increase the risk of bleeding in the fetus and neonate. Monitor neonates for bleeding [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

##### *Labor or delivery*

All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding. SAVAYSA use during labor or delivery in women who are receiving neuraxial anesthesia may result in epidural or spinal hematomas. Consider use of a shorter acting anticoagulant as delivery approaches [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

#### Data

##### *Animal Data*

Embryo-fetal development studies were conducted in pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis. In rats, no malformation was seen when edoxaban was administered orally at doses up to 300 mg/kg/day, or 49 times the human dose of 60 mg/day normalized to body surface area. Increased post-implantation loss occurred at 300 mg/kg/day, but this effect may be secondary to the maternal vaginal hemorrhage seen at this dose. In rabbits, no malformation was seen at doses up to 600 mg/kg/day (49 times the human exposure at a dose of 60 mg/day when based on AUC). Embryo-fetal toxicities occurred at maternally toxic doses, and included absent or small fetal gallbladder at 600 mg/kg/day, and increased post-implantation loss, increased spontaneous abortion, and decreased live fetuses and fetal weight at doses equal to or greater than 200 mg/kg/day, which is equal to or greater than 20 times the human exposure.

In a rat pre- and post-natal developmental study, edoxaban was administered orally during the period of organogenesis and through lactation day 20 at doses up to 30 mg/kg/day, which is up to 3 times the human exposure when based on AUC. Vaginal bleeding in pregnant rats and delayed avoidance response (a learning test) in female offspring were seen at 30 mg/kg/day.

	<p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of edoxaban in human milk, or its effects on the breastfeeding infant or on milk production. Edoxaban was present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, including hemorrhage, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with SAVAYSA.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Females of reproductive potential requiring anticoagulation should discuss pregnancy planning with their physician.</p> <p>The risk of clinically significant uterine bleeding, potentially requiring gynecological surgical interventions, identified with oral anticoagulants including SAVAYSA should be assessed in females of reproductive potential and those with abnormal uterine bleeding.</p>
<p>英国の SPC (Lixiana 30 mg Film-Coated Tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020 年 11 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).</p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with edoxaban.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Safety and efficacy of edoxaban have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that edoxaban passes the placenta, Lixiana is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Safety and efficacy of edoxaban have not been established in breast-feeding women. Data from animals indicate that edoxaban is secreted into breast milk. Therefore Lixiana is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No specific studies with edoxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>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>
---

#### 小児等に関する記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 （SAVAYSA－ edoxaban tosylate tablet, film coated Daiichi Sankyo, Inc., 2021年3月）</p>	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
<p>英国のSPC （Lixiana 30 mg Film-Coated Tablets, Daiichi Sankyo UK Limited, 2020年11月）</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of edoxaban in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922

### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「リクシアナの適正使用について（非弁膜症性心房細動患者・静脈血栓塞栓症患者）」  
「リクシアナの適正使用について（下肢整形外科手術施行患者）」
- ・患者向け資料：「リクシアナを服用される患者さんへ（非弁膜症性心房細動の患者さん）」  
「リクシアナを服用される患者さんへ（静脈血栓塞栓症の患者さん）」  
「リクシアナを服用される方へ（下肢整形外科手術後の静脈血栓塞栓症の予防について）」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicallibrary-dsc.info>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
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