

イグザレルト錠、細粒分包、OD 錠  
10 mg/15 mg及びドライシロップ小児用  
51.7mg/103.4 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は  
バイエル薬品株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

**イグザレルト錠、細粒分包、OD錠 10mg/15mg 及びドライシロップ小児用 51.7mg/103.4 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

<b>販売名</b>	イグザレルト錠10mg/15mg イグザレルト細粒分包10mg/15mg イグザレルト OD錠10mg/15mg イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg	<b>有効成分</b>	リバーロキサバン
<b>製造販売業者</b>	バイエル薬品株式会社	<b>薬効分類</b>	87333
<b>提出年月</b>		令和3年6月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">出血</a>	5	<a href="#">CYP3A4阻害剤との併用</a>	11	<a href="#">成人の低体重患者における安全性</a>	13
<a href="#">抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用</a>	6	<a href="#">CYP3A4誘導剤との併用</a>	12	<a href="#">腎障害のある患者における安全性</a>	14
				<a href="#">長期投与における安全性</a>	15
<a href="#">肝機能障害・黄疸</a>	7			<a href="#">本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</a>	16
<a href="#">間質性肺疾患</a>	8				
<a href="#">血小板減少</a>	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">深部静脈血栓症(DVT)及び肺血栓塞栓症(PE)に対する本剤使用実態下における有効性</a>	18 頁				

**↓上記に基づく安全性監視のための活動**

**↓上記に基づくリスク最小化のための活動**

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		19	<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		24
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>			<b>追加のリスク最小化活動</b>		
<a href="#">市販直後調査(小児 VTE)</a>		19	<a href="#">市販直後調査(小児 VTE)による情報提供</a>		24
<a href="#">特定使用成績調査(PE/DVT)－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</a>		19	<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド SPAF)の作成と提供</a>		24
<a href="#">製造販売後データベース調査(小児 VTE)</a>		21	<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド成人 VTE)の作成と提供</a>		24
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁	<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド小児 VTE)の作成と提供</a>		25
<a href="#">特定使用成績調査(PE/DVT)－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</a>		23	<a href="#">患者向け資材(イグザレルトを服用される心房細動の患者さんへ)の作成と提供</a>		25
			<a href="#">患者向け資材(イグザレルトを服用される静脈血栓塞栓症の患者さんへ(成人用))の作成と提供</a>		26
			<a href="#">患者向け資材(イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ)の作成と提供</a>		26

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和3年6月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市北区梅田二丁目4番9号

氏名：バイエル薬品株式会社  
代表取締役社長 ハイケ・プリンツ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成24年1月18日	薬効分類	87333
再審査期間	SPAF：8年（平成24年1月18日～令和2年1月17日） 成人VTE：SPAFの再審査期間の残余期間 小児VTE：4年（令和3年1月22日～令和7年1月21日）	承認番号	①22400AMX00042000 ②22400AMX00041000 ③22700AMX01028000 ④22700AMX01027000 ⑤30200AMX00759000 ⑥30200AMX00760000 ⑦30300AMX00015000 ⑧30300AMX00016000
国際誕生日	2008年9月15日		
販売名	①イグザレルト錠 10mg ②イグザレルト錠 15mg ③イグザレルト細粒分包 10 mg ④イグザレルト細粒分包 15 mg ⑤イグザレルト OD 錠 10 mg ⑥イグザレルト OD 錠 15 mg ⑦イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg ⑧イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg		
有効成分	リバーロキサバン		
含量及び剤型	① 1錠中にリバーロキサバン 10mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にリバーロキサバン 15mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1包中にリバーロキサバン 10mg を含有する細粒剤 ④ 1包中にリバーロキサバン 15mg を含有する細粒剤		

	<p>⑤ 1錠中にリバーロキサバン 10mg を含有する口腔内崩壊錠</p> <p>⑥ 1錠中にリバーロキサバン 15mg を含有する口腔内崩壊錠</p> <p>⑦ 1瓶中にリバーロキサバン 51.7mg を含有するドライシロップ</p> <p>⑧ 1瓶中にリバーロキサバン 103.4mg を含有するドライシロップ</p>																																																										
<p>用法及び用量</p>	<p>[品目①、②、③、④、⑤及び⑥共通]</p> <p>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉</p> <p>通常、成人にはリバーロキサバンとして 15 mgを 1日 1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1日 1回に減量する。</p> <p>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉</p> <p>成人</p> <p>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1日 2回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1日 1回食後に経口投与する。</p> <p>小児</p> <p>通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1日 1回食後に経口投与する。</p> <p>[品目⑦及び⑧]</p> <p>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉</p> <p>通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1回量とし、1日 3回経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1日 2回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1日 1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日 1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。</p> <table border="1" data-bbox="499 1503 1353 1989"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="3">1回量 (リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)</th> <th rowspan="2">1日 用量</th> </tr> <tr> <th>1日 1回</th> <th>1日 2回</th> <th>1日 3回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.6kg 以上 3kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>0.8mg</td> <td>2.4mg</td> </tr> <tr> <td>3kg 以上 4kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>0.9mg</td> <td>2.7mg</td> </tr> <tr> <td>4kg 以上 5kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>1.4mg</td> <td>4.2mg</td> </tr> <tr> <td>5kg 以上 7kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>1.6mg</td> <td>4.8mg</td> </tr> <tr> <td>7kg 以上 8kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>1.8mg</td> <td>5.4mg</td> </tr> <tr> <td>8kg 以上 9kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>2.4mg</td> <td>7.2mg</td> </tr> <tr> <td>9kg 以上 10kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>2.8mg</td> <td>8.4mg</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 12kg 未満</td> <td></td> <td></td> <td>3.0mg</td> <td>9.0mg</td> </tr> <tr> <td>12kg 以上 30kg 未満</td> <td></td> <td>5mg</td> <td></td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上</td> <td>15mg</td> <td></td> <td></td> <td>15mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	1回量 (リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)			1日 用量	1日 1回	1日 2回	1日 3回	2.6kg 以上 3kg 未満			0.8mg	2.4mg	3kg 以上 4kg 未満			0.9mg	2.7mg	4kg 以上 5kg 未満			1.4mg	4.2mg	5kg 以上 7kg 未満			1.6mg	4.8mg	7kg 以上 8kg 未満			1.8mg	5.4mg	8kg 以上 9kg 未満			2.4mg	7.2mg	9kg 以上 10kg 未満			2.8mg	8.4mg	10kg 以上 12kg 未満			3.0mg	9.0mg	12kg 以上 30kg 未満		5mg		10mg	30kg 以上	15mg			15mg
体重	1回量 (リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)			1日 用量																																																							
	1日 1回	1日 2回	1日 3回																																																								
2.6kg 以上 3kg 未満			0.8mg	2.4mg																																																							
3kg 以上 4kg 未満			0.9mg	2.7mg																																																							
4kg 以上 5kg 未満			1.4mg	4.2mg																																																							
5kg 以上 7kg 未満			1.6mg	4.8mg																																																							
7kg 以上 8kg 未満			1.8mg	5.4mg																																																							
8kg 以上 9kg 未満			2.4mg	7.2mg																																																							
9kg 以上 10kg 未満			2.8mg	8.4mg																																																							
10kg 以上 12kg 未満			3.0mg	9.0mg																																																							
12kg 以上 30kg 未満		5mg		10mg																																																							
30kg 以上	15mg			15mg																																																							
<p>効能又は効果</p>	<p>[品目①、②、③、④、⑤及び⑥共通]</p>																																																										

	<p>(成人) 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制</p> <p>(小児) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 [品目⑦及び⑧] 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</p>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>効能又は効果に関わる承認年月日 イグザレルト錠 10 mg、15mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2012年1月18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</li> <li>2015年9月24日：(成人) 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</li> <li>2021年1月22日：(小児) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</li> </ul> <p>イグザレルト細粒分包 10 mg、15 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2015年9月28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</li> <li>2015年12月2日：(成人) 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</li> <li>2021年1月22日：(小児) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</li> </ul> <p>イグザレルトOD錠 10mg、15 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2020年8月6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</li> <li>2020年8月6日：(成人) 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</li> <li>2021年1月22日：(小児) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</li> </ul> <p>イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、103.4mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2021年1月22日：(小児) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</li> </ul>

変更の履歴

前回提出日：令和3年4月19日

変更内容の概要：

1. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」のうち、出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4阻害剤との併用、CYP3A4誘導剤との併用、成人の低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性、長期投与における安全性及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性における追加の医薬品安全性監視活動としての特定使用成績調査（SPAF）を削除。
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における市販直後調査（小児VTE）の節目となる症例数／目標症例数及び実施状況の記載変更。

変更理由：

1. 特定使用成績調査（SPAF）の実施が終了し報告書を提出済みであるため。
2. 記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の薬理学的作用により出血事象が発現することが予測されるため。</li> <li>2. 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 15mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 10mg）が 1 日 1 回投与された 639 例中 326 例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。承認時における主な副作用は、鼻出血 88 例（13.8%）、皮下出血 50 例（7.8%）、歯肉出血 40 例（6.3%）、血尿 24 例（3.8%）、結膜出血 23 例（3.6%）、尿中血陽性 18 例（2.8%）、貧血 17 例（2.7%）、創傷出血 15 例（2.3%）、喀血 14 例（2.2%）、口腔内出血 12 例（1.9%）、痔出血 11 例（1.7%）、便潜血陽性 9 例（1.4%）、網膜出血 7 例（1.1%）、メレナ 7 例（1.1%）、便潜血 7 例（1.1%）、出血 7 例（1.1%）等であったため。</li> <li>3. 成人の深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症患者（PE）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 10 mg又は 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mgが 1 日 1 回投与された DVT 患者 22 例中 8 例（36.4%）及び 25 例中 7 例（28.0%）、並びに本剤 15 mgの 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mgが 1 日 1 回投与された PE 患者 30 例中 15 例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。これらの患者の合計 77 例中 30 例（39.0%）に認められた副作用で主なものは、皮下出血 8 例（10.4%）、鼻出血 6 例（7.8%）、血便排泄 4 例（5.2%）等であったため。</li> <li>4. 上記のうち、頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.08%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.25%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.31%）、胃腸出血（0.78%）、メレナ（0.54%）、上部消化管出血（0.38%）、下部消化管出血（0.23%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.17%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されたため。</li> <li>5. 小児（18 歳未満）の静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の主要投与期間<sup>※1</sup>において、本剤群<sup>※2</sup>329 例中 90 例（27.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は鼻出血 20 例（6.1%）、月経過多 20 例（6.1%）であったため。</li> </ol> <p>※1：2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者：3 ヶ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者：1 ヶ月</p> <p>※2：非日本人成人に本剤 20mg（日本人成人に本剤 15 mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう、体重で調整された用法及び用量</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒</li> </ul>

	<p>中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(小児VTE) ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>② 成人VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> <p>③ 小児VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の薬理学的作用により出血が生じるおそれがあるため、製造販売後における出血関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、重大な副作用、その他の副作用、過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布 (①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>出血関連事象の発現状況及び出血リスク因子等を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤と抗血小板剤または非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 (NSAIDs) との併用により、相互に抗血栓作用を増強し、出血の危険性を増大させる恐れがあるため。</li> <li>2. 成人患者対象の国内外第Ⅲ試験では、抗血小板剤との併用時に、対照群と比較して特に出血リスクが一貫して高いという結果は認められていないが、非併用時と比較すると出血の発現割合が高い場合があり、また、国内臨床試験において抗血小板剤を併用した症例は限られているため。</li> <li>3. 成人患者対象の国内外第Ⅲ相試験において、本剤とNSAIDsの併用時の出血リスクは、対照群と比較して本剤群で特に高くなるとの傾向は認められていないが、本剤とNSAIDsの併用によって出血リスクが高くなる結果であった。また、成人患者対象の国内外第Ⅲ相試験では、NSAIDsの併用は避けるべきとの併用規定が設けられており、これらの試験で認められたNSAIDs併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性を否定できないため。</li> <li>4. 小児においても成人と同様の影響をもたらすことが考えられるため。なお、小児</li> </ol>



	<p>のVTE患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(小児VTE)〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>② 成人VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> <li>③ 小児VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤との併用により出血の危険性が増大される懸念があることから、製造販売後において、抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における安全性情報を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、相互作用」の項に記載し、抗血小板剤との併用は添付文書の「警告(VTEの項)」にも記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア)医療従事者向け資材の作成及び配布(①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤と抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における出血の発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肝機能障害・黄疸</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の統合解析において、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇を伴う肝機能障害の発現率は0.1%～1%未満であった。また当該適応とする市販後において、重大な副作用として「肝機能障害・黄疸」が報告されているため。</li> <li>・ 成人のDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤10/15 mg群で9.5%(2/21例)、本剤15/15 mg群で8.3%(2/24例)、対照群(未分画ヘパリン/ワルファリン)では0例であった。急性症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現割合は、本剤群で16.7%</li> </ul>

	<p>(5/30例)、対照群(未分画ヘパリン/ワルファリン)で42.9%(3/7例)であったため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人のDVT患者を対象とした国外第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤群で4.0%(68/1,718例)、対照群(エノキサパリン/ビタミンK拮抗薬)で8.9%(153/1,711例)であった。PE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、本剤群で7.6%(183/2,412例)、対照群(エノキサパリン/ビタミンK拮抗薬)で11.9%(286/2,405例)であったため。</li> <li>小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある重篤な肝機能障害は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(小児VTE)〕</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>② 成人VTE <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害・黄疸の発現を早期に把握し、その発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布(①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</li> <li>2. 患者向け資材の作成及び配布(①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害関連事象の発現状況を医療関係者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>間質性肺疾患</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>国内外で実施された成人患者対象の第Ⅲ相試験において、治験期間中に間質性肺疾患として報告された事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本</li> </ul>

	<p>剤群で0.37% (29/7,750例)、対照群 (ワルファリン) で0.28% (22/7,764例) であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.29% (12/4,207例)、対照群 (ワルファリン) で0.17% (7/4,135例) であった。対照群より本剤群における発現割合は高かったため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人の非弁膜症性心房細動患者を適応とする市販後において、重大な副作用として「間質性肺疾患」が報告されているため。</li> <li>・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において間質性肺疾患は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(小児VTE)〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>② 成人VTE</p> <p>1. 特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺疾患の発現を早期に把握し、その発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</p> <p>2. 患者向け資材の作成及び配布 (①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺疾患の発現状況を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>血小板減少</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国外で実施された成人患者対象の第Ⅲ相試験において、血小板減少関連事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本剤群で0.49%、対照群 (ワルファリン) で0.88%であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.19%、対照群 (ワルファリン) で0.30%であった。なお、国内治験においては、重篤な血</li> </ul>

	<p>血小板減少症が報告されていなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ その後、国内製造販売後の成人患者集団において、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少が集積されたため。</li> <li>・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と関連のある血小板減少関連事象は認められていないが、成人同様に発現する可能性、及び発現した場合に重大な転帰につながるおそれを否定できないため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人VTE）、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児VTE）〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>② 成人VTE</p> <p>1. 特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血小板減少に関連する情報を収集し、その発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>血小板減少関連事象の発現状況を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

## 重要な潜在的リスク

### CYP3A4阻害剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 健康成人男性を対象にフルコナゾール400mgと本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した。
- ・ 健康成人男性を対象にクラリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.5倍、Cmaxは1.4倍上昇した。
- ・ 健康成人男性を対象にエリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUC及びCmaxともに1.3倍に上昇した。
- ・ よって、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現を増大させるおそれがあるため。
- ・ なお、小児のVTE患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(小児VTE)〕
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。
  - ② 成人VTE
    - 1. 特定使用成績調査
  - ③ 小児VTE
    - 1. 製造販売後データベース調査

#### 【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、相互作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - 1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE)

#### 【選択理由】

	<p>これらのCYP3A4阻害剤との併用時の副作用発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>CYP3A4誘導剤との併用</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 健康成人男性を対象にリファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）と本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した。</li> <li>・ よって、本剤とCYP3A4誘導剤との併用により、本剤のクリアランスが増加され、治療効果を減弱させる恐れがあるため。</li> <li>・ なお、小児のVTE患者を対象とした臨床試験の結果からは、成人の結果でみられなかった薬物相互作用に関する新たな知見は認められていない。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人VTE）、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児VTE）〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>② 成人VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の治療効果を減弱させる懸念があることから、市販後において、これらの薬剤との併用における有効性イベント状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>CYP3A4誘導剤との併用例における有効性イベントの発現状況を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

## 重要な不足情報

### 成人の低体重患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制」(成人VTE)〕
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。

#### ② 成人VTE

1. 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告 (VTEの項)、特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF及び②成人VTE)

#### 【選択理由】

	<p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、低体重患者に投与する場合の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>腎障害のある患者における安全性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床薬理試験において、軽度〔クレアチニンクリアランス (CLcr) : 50～79mL/min〕、中等度 (CLcr : 30～49mL/min) 及び重度 (CLcr : 15～29mL/min) の腎障害のある成人患者各8例に本剤10mgを空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間 (PT (秒)) も1.3、2.2及び2.4倍延長したため。</li> <li>・ 成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とする国内第Ⅲ相試験において、安全性主要評価項目の年間イベント発現率は、75歳以上CLcr 50mL/min以上の患者群では23.3%で、75歳以上CLcr 30～49mL/minの患者群では27.7%であったため。</li> <li>・ 成人の「DVT及びPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、CLcr 30mL/min以上の患者を対象としたが、腎機能障害の程度が重度となるにつれて、安全性主要評価項目の発現割合が増加する傾向がみられた。国内第Ⅲ相試験では全体として、正常腎機能 (CLcr 80mL/min以上) を有する患者より腎障害患者で出血事象の発現割合が高かったため。</li> <li>・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、本剤投与群の被験者329例うち腎機能が正常 (eGFRが90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上) な被検者は286例、軽度腎機能障害 (eGFRが60～90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) の被検者は33例、中等度腎機能障害 (30～60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) は4例であり、腎障害のある患者における安全性情報は限られているため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」 (SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」 (成人VTE)、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」 (小児VTE) 〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>② 成人VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> <li>③ 小児VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販後において、腎障害患者で使用される場合もあると想定されることから、① SPAFにおいてはCLcr 15 mL/min以上49mL/min以下の患者、②成人のVTE患者においてはCLcr 30 mL/min以上49mL/min以下の患者、③小児のVTE患者においてはeGFRが30～</p>



	<p>60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者における安全性情報を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>① 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告（VTEの項）、禁忌、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供し、①SPAFにおいてCLcr 15 mL/min以上49mL/min以下の患者、及び②成人のVTE患者においてCLcr 30 mL/min以上49mL/min以下の患者、③小児のVTE患者においてはeGFRが30～60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者に投与する場合の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>長期投与における安全性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤における成人の非弁膜症性心房細動患者を対象とする第Ⅲ相試験の平均投与期間は、国内試験では498.9日で、国外試験では572.2日であったため。</li> <li>・ 本剤における成人のDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は、本剤10/15群は191.8日で、本剤15/15群は186.8日であった。また本剤におけるPE患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は204.7日であったため。</li> <li>・ 小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における本剤群の全投与期間の平均値（中央値）は、2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者で149.0日（97.0日）、2歳未満のカテーテル関連VTE患者で60.9日（58.0日）であったため。</li> <li>・ 実臨床下において、より長期に使用される場合もあると想定され、長期使用に伴い出血等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人VTE）、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児VTE）〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>② 成人VTE</p> <p>1. 特定使用成績調査</p> <p>③ 小児VTE</p>

	<p>1. 製造販売後データベース調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>長期投与時の副作用の発現状況を把握するため。小児のVTE患者においては、出血リスクについて長期投与の影響を確認するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点では、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて追加のリスク最小化活動を検討する。</p>
<p><b>本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人のVTE患者に関する国内臨床試験では、本剤投与前に未分画ヘパリン投与を受けていた患者は含まれていたが、ワルファリン等の経口抗凝固薬から本剤に切り替えられた患者における検討は行われていないため。</li> <li>・ 成人のSPAFに関して、他の経口抗凝固剤から本剤に切り替えられる患者における検討が限られており、実臨床下における安全性情報の収集が必要であるため。</li> <li>・ 小児のVTE患者を対象とした臨床試験においても、ワルファリン等の経口抗凝固薬から本剤に切り替えられた患者における検討は行われていないため。</li> </ul> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動〔①「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人VTE）、③「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児VTE）〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>② 成人VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> <li>③ 小児VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後データベース調査</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与前に他の経口抗凝固剤による治療を受けていた患者について、副作用の発現状況を把握する必要があるため。小児のVTE患者においては、出血リスクについて</p>

	<p>他剤から本剤への切り替えの影響を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>① 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて記載し、注意喚起を行う。</p> <p>② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF、②成人VTE及び③小児VTE）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>他の抗凝固剤との切り替えについて、切り替え手法及び留意事項等を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

## 1.2 有効性に関する検討事項

深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PE）に対する本剤使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>VTE の治療を目的として本剤を投与する場合、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することは重要であると考えられる。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（PE/DVT）－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>VTE 患者を対象に、中央登録方式と連続調査方式の併用による症例登録を行い、使用実態下における安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集・検討する。対象症例の観察期間は本剤投与開始から 2 年間とする。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>市販直後調査（小児 VTE）</b>	
	<p>実施期間：錠、細粒分包の小児の用法及び用量の承認取得後、OD 錠の販売開始後及びドライシロップ小児用販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p>
<b>特定使用成績調査（PE/DVT）－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性、長期投与における安全性、本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性および有効性を調査し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報を分析・検出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 未知の副作用</li> <li>・ 本剤の使用実態下における有害事象の発現状況の把握（重点調査項目：出血）</li> <li>・ 安全性・有効性に影響を与えられ得る要因</li> <li>・ 血栓局在範囲別の転帰の把握</li> <li>・ 初期治療期の安全性及び有効性</li> <li>・ 初期治療から維持治療への移行時の安全性及び有効性</li> </ul> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>実施期間： 本効能での追加承認日から令和 3 年 3 月 31 日（約 5 年 6 ヶ月）</p> <p>登録期間： 本効能での追加承認日から平成 30 年 3 月 31 日（約 2 年 6 ヶ月）</p>

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

調査予定症例数：安全性解析対象症例数として1,250例以上

調査方法： 中央登録方式と連続調査方式の併用

観察期間： 対象症例の観察期間は本剤投与開始から2年間とする。このうち標準観察期間は1年間とし、本剤による初期治療期または本剤投与開始から1ヵ月経過時点、3ヵ月経過時点及び1年経過時点で安全性、有効性の評価を行う。標準観察期間終了時点で本剤の投与が継続されている場合は、本剤投与開始から2年経過時点で予後調査を実施する。

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

- ・出血

#### 【実施計画の根拠】

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

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・初期治療期に本剤の投与が開始された患者における初期治療期の情報が300例集積できた時点で安全性及び有効性に関する中間解析を実施し、追加の注意喚起の必要性について検討する。また、本剤が「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果に対して使用される医療機関に当該評価結果について情報提供を行う。
- ・安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。また、必要に応じて前項と同様の情報提供を行う。

#### 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容変更の可否について検討を行う。

	<p>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>
<p><b>製造販売後データベース調査（小児 VTE）</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「CYP3A4 阻害剤との併用」、「腎障害のある患者における安全性」、「長期投与における安全性」及び「本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性」についても、出血リスクを確認する。）</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>小児の VTE 患者を対象として、本剤及び参照群とするワルファリンの使用実態下における出血の発現状況に関連する情報（「抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用」、「CYP3A4 阻害剤との併用」、「腎障害のある患者における安全性」、「長期投与における安全性」及び「本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性」を含む）を収集し、評価・検討する。また、再発性 VTE の発現状況に関連する情報も収集する。</p> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>データソース：メディカル・データ・ビジョン社データベース（以下、MDV データベース）</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象コホート：抗凝固剤を処方された小児の VTE 患者。MDV データベース上、発売日から 3 年間に、本剤又は参照薬であるワルファリンが 1 度でも処方された記録があり、かつ本剤又は参照薬が初回処方日の前後それぞれ 6 ヶ月以上継続された医療記録がある患者を調査対象とする。なお、6 ヶ月継続して医療記録がある患者とは、初回処方日を除いて、処方前 6 ヶ月以内及び処方後 6 ヶ月以内にそれぞれ 1 回以上の医療記録があることと定義する。</p> <p>曝露群： 本剤使用小児の VTE 患者（250 例）</p> <p>参照群： ワルファリンを処方された小児の VTE 患者（250 例）</p> <p>実施期間： 3 年 6 ヶ月</p> <p>観察期間： 6 ヶ月以上</p> <p>イベント定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10 コード又は傷病名）、検査、治療など</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>実施期間： 目標症例数を収集するための登録期間を 3 年間、最短観察期間を 6 ヶ月間として、3 年 6 ヶ月と設定した。</p>

登録目標症例数：MDV データベースにおける過去直近3年間の本剤以外の抗凝固剤を処方された小児のVTE患者を推測し、本剤の市販後の使用見込み等から3年間において収集可能となる安全性解析対象例は250例と算出された。小児のVTEはもともと症例数が少ないこと、本データベース調査の検討時点では臨床疫学や薬剤疫学に応用可能な国内のデータベースのうち最大規模の症例数が見込めるのがMDVデータベースであることから、実施可能性を考慮して算出された安全性解析対象例数を目標症例数と設定した。なお症例数250例において、95%以上の確率で検出できる出血イベント例数は3例以上である。

観察期間の設定根拠：国際共同第Ⅲ相試験における観察期間の設定方法及び実臨床下での長期使用を想定し設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

以下の時点で、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。

- ・安全性定期報告時
- ・最終報告書作成時

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・調査結果により新たな情報が得られた場合には、添付文書改訂、情報提供資料の配布等の要否を検討する。
- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。



### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<b>特定使用成績調査（PE/DVT）</b> －肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－
---

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照
-------------------------

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
<b>通常のリスク最小化活動の概要</b>	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起並びに情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>市販直後調査（小児 VTE）による情報提供</b>	
	<p>実施期間：錠、細粒分包の小児の用法及び用量の承認取得後、OD 錠の販売開始後及びドライシロップ小児用販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p>
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）の作成と提供</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、腎障害のある患者における安全性、低体重患者における安全性、及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行う。</li> <li>・ 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</li> </ul> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド成人 VTE）の作成と提供</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、腎障害のある患者における安全性、低体重患者における安全性、及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</p>

	<p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。資材には、適正使用ガイド成人 VTE のほか、同資剤のポケット版、処方時のチェックシートを含む。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>承認事項等一部変更承認日より一年間は 1 ヶ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<p><b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE）の作成と提供</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<p><b>患者向け資材（イグザレルトを服用される心房細動の患者さんへ）の作成と提供</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p>

	<p>本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行う。</li> <li>・ 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</li> </ul> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<p><b>患者向け資材（イグザレルトを服用される静脈血栓塞栓症の患者さんへ（成人用））の作成と提供</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>承認事項等一部変更承認日より一年間は1ヵ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<p><b>患者向け資材（イグザレルトを服用されるお子さまとご家族へ）の作成と提供</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p>

<p>本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
---

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（成人 VTE）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月間	終了	作成済み（錠 剤：平成 28 年 5 月提出、細粒分 包：平成 28 年 8 月提出）
市販直後調査 （小児 VTE）	該当せず	ドライシロップ 小児用販売開始 から 6 ヶ月後	錠、細粒分包及 び OD 錠：実施中 ドライシロップ 小児用：販売開 始時より実施	錠、細粒分包及 び OD 錠：調査終 了から 2 ヶ月以 内 ドライシロップ 小児用：調査終 了から 2 ヶ月以 内
特定使用成績調査 （SPAF）	10,000 例／10,000 例 （安全性解析対象 症例数として）	安全性定期報告 時  調査終了時（全 症例データ固定 後）	終了	作成済み（令和 2 年 4 月提出）
特定使用成績調査 （PE/DVT）	300 例（*）／ 1,250 例（**）  1,250 例（**）／ 1,250 例（**）	安全性定期報告 時  初期治療期の調 査票が収集・固 定された時点	実施中	中間報告作成済 み（平成 29 年 3 月提出）  調査終了時（全 症例データ固定 後）

	(安全性解析対象 症例数として)	調査終了時 (全 症例データ固定 後)		
製造販売後データ ベース調査 (小児 VTE)	曝露群 250 例、参 照群 250 例	安全性定期報告 時  最終報告書作成 時	計画中	収集データ固定 後

(\*) 初期治療期に本剤の投与が開始された症例数

(\*\*) 登録期間終了時まで登録された全症例

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (SPAF)	10,000 例／10,000 例 (安全性解析対象 症例数として)	安全性定期報告時  調査終了時 (全症 例データ固定後)	終了	作成済み (令和 2 年 4 月提出)
特定使用成績調査 (SPAF-QOL)	527 例／527 例 (解析対象症例数 として)	安全性定期報告時  調査終了時 (全症 例データ固定後)	終了	作成済み (令和 2 年 4 月提出)
特定使用成績調査 (PE/DVT)	300 例 (*) / 1,250 例 (**)  1,250 例 (**) / 1,250 例 (**) (安全性解析対象 症例数として)	安全性定期報告時  初期治療期の調査 票が収集・固定さ れた時点  調査終了時 (全症 例データ固定後)	実施中	中間報告作成済み (平成 29 年 3 月 提出)  調査終了時 (全症 例データ固定後)

(\*) 初期治療期に本剤の投与が開始された症例数

(\*\*) 登録期間終了時まで登録された全症例



### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（成人 VTE）	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間	終了
市販直後調査（小児 VTE）による情報提供	ドライシロップ小児用販売開始から 6 ヶ月後	錠、細粒分包及び OD 錠：実施中 ドライシロップ小児用：販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド VTE）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（イグザレトを服用される心房細動の患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（イグザレトを服用される静脈血栓塞栓症の患者さんへ（成人用））の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（イグザレトを服用されるお子さまとご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中