

貯法：室温保存
有効期間：3年

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品^(注)

エドキサバントシル酸塩水和物口腔内崩壊錠

	承認番号	販売開始
OD錠15mg	22900AMX00946	2017年11月
OD錠30mg	22900AMX00947	2017年11月
OD錠60mg	22900AMX00948	2017年11月

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

LIXIANA[®] OD TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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いないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに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、8.7、8.9、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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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、クロスポビドン、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、黄色三酸化鉄

販売名	有効成分	添加剤
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、クロスポビドン、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、クロスポビドン、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、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
リクシアナ OD錠15mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	微黄 白色	 6.6(直径)	 約3.1	 約90
リクシアナ OD錠30mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	微赤 白色	 8.6(直径)	 約3.8	 約180
リクシアナ OD錠60mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (楕円形・割線入)	微黄 白色	 13.4(長径) 7.0(短径)	 約4.7	 約360

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	OD錠15mg	OD錠30mg	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

〈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]

クレアチニンクリアランス (CLcr)値 (mL/min)	投与法
30 ≤ CLcr ≤ 50	30mgを1日1回経口投与すること。
15 ≤ CLcr < 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 ^{注)} 。

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]

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、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。[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、次の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。健康成人にリバーロキサパン又はアピキサパンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間(PT)、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。[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]
- 8.7 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の電子添文を必ず参照し、「2. 禁忌」「7. 用法及び用量に関連する注意」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11. 副作用」等の使用上の注意の記載を確認すること。[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)
- 8.8 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
- 8.9 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、悪性腫瘍又はその既往、貧血、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

出血の危険性が增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]

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(クレアチニンクリアランス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(クレアチニンクリアランス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]

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]

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。

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。

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。

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。出血の危険性が增大するおそれがある。[7.3 参照]

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白の基質である。

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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 [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。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
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]	〈効能共通〉 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。 〈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〉 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。

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。

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 急性腎障害(頻度不明)

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている^{1)、2)}。

11.1.3 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。

11.1.4 間質性肺疾患(頻度不明)

血痰、肺泡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。

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	

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

本剤は血液透析により除去されにくい³⁾。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。

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。

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β₂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(リバーロキサパン)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、リバーロキサパン群では59例中7例に認められたとの報告がある⁴⁾。

16. 薬物動態

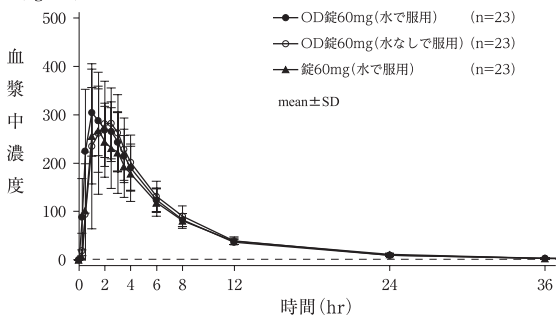
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) エドキサパンOD錠

健康成人男性24例にエドキサパンOD錠60mg 1錠(水なし又は水で服用)又はエドキサパン錠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。Cmax及びAUC_{0-48h}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。エドキサパン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試験ガイドライン」に基づき、標準製剤をエドキサパン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⁵⁾。

エドキサパンOD錠60mg(水なし又は水で服用)又はエドキサパン錠60mg(水で服用)単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)
(ng/mL)



エドキサパンOD錠60mg(水なし又は水で服用)又はエドキサパン錠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	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/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)

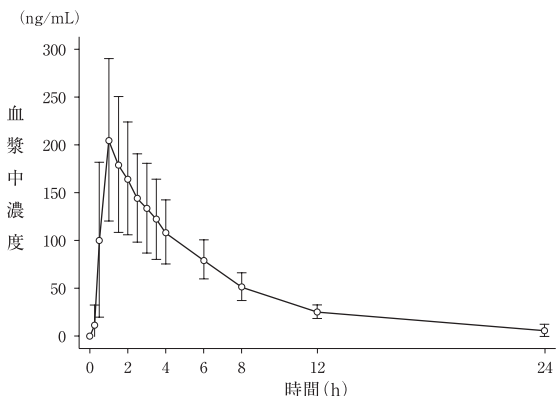
幾何平均値(幾何CV%), a: 中央値(最小値~最大値)、t_{1/2}は投与後48時間までの血漿中濃度データに基づく

(2) エドキサパン錠

健康成人男性にエドキサパン30mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。また、食後に投与したときCmaxは13%上昇したが、AUCに影響は認められなかった⁶⁾。

エドキサパン単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)

(mean ± SD, n = 34)



単回経口投与時のエドキサパンの薬物動態パラメータ(空腹時)

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

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

健康成人39例にエドキサパン30~150mg^{註)}を単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。投与後72時間までの血漿中濃度データに基づくt_{1/2}は10~14時間であった(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

健康成人男性9例にエドキサパン120mg^{註)}を8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった⁷⁾。

16.2 吸収

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

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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

16.3.2 分布容積

健康成人男性35例にエドキサパン30mgを単回静脈内投与したとき、本剤の分布容積は107Lであった(外国人データ)。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

健康高齢男性4例にエドキサパン90mg^{註)}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_{tau}は33%高値を示した(外国人データ)。

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者24例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス(CLcr)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⁸⁾(外国人データ)。[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(CLcr : mL/min)				腹膜透析
	CLcr > 80	80 ≥ CLcr ≥ 50 (軽度)	50 > CLcr ≥ 30 (中等度)	30 > CLcr (高度)	
Cmax (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)	91.7 (57.0)
C _{24h} (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)	8.24 (53.9)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)	963 (42.5)
t _{1/2} ^{a)} (h)	8.60 (3.83)	8.15 (2.82)	9.44 (2.12)	16.9 (10.4)	12.2 (5.29)
CL/F (mL/min)	564 (22.3)	403 (24.5)	315 (25.6)	299 (25.1)	260 (42.5)
CL _R (mL/min)	197 (16.5)	121 (37.8)	67.4 ^{b)} (37.8)	32.5 (49.3)	—

幾何平均値(幾何CV%), n=8

a: 算術平均値(SD) b: n=7

16.6.3 高度腎機能障害患者

高度腎機能障害(15mL/min ≤ CLcr < 30mL/min)を有する非弁膜症性心房細動患者での定常状態でのAUCとCmaxは、腎機能正常又は軽度腎機能障害(50mL/min ≤ CLcr)を有する非弁膜症性心房細動患者に同じ用量を投与したときと比べて、それぞれ2倍、1.6倍と推定された⁹⁾。[7.1 参照]

16.6.4 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった¹⁰⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

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

16.7.1 ジゴキシシ

ジゴキシシ(0.25mg/日)とエドキサパン(60mg/日)を併用したとき、ジゴキシシ及びエドキサパンの薬物動態への影響はわずかであった(外国人データ)。

16.7.2 ケトコナゾール

ケトコナゾール(400mg/日、経口剤:国内未承認)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、ともに1.9倍に上昇した(外国人データ)。[7.2、7.5、10.2 参照]

16.7.3 キニジン

キニジン(300mg×3/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、それぞれ1.9倍、1.8倍に上昇した(外国人データ)。[7.2、7.5、10.2 参照]

16.7.4 ベラパミル

ベラパミル(240mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、ともに1.5倍に上昇した(外国人データ)。[7.2、7.5、10.2 参照]

16.7.5 エリスロマイシン
エリスロマイシン(500mg×4/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.9倍に上昇した(外国人データ)。^[7.2、7.5、10.2 参照]

16.7.6 シクロスポリン
シクロスポリン(500mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、ともに1.7倍に上昇した(外国人データ)。^[7.2、7.5、10.2 参照]

16.7.7 アミオダロン
アミオダロン(400mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇した(外国人データ)。^[7.2、7.5、10.2 参照]

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

16.7.9 アスピリン
アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3～1.6倍に延長した(外国人データ)。^[10.2 参照]

16.7.10 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時間後にエドキサパン60mg 1日1回投与に切り替えたとき、エドキサパン投与1時間後にPT-INRは投与前の2.31(算術平均)から3.83まで上昇したが、24時間後にはプラセボ群と同程度(1.81)まで低下した。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった(外国人データ)。^[10.2 参照]

注)本剤の承認用量は15mg、30mg及び60mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、エドキサパン30mg(低用量群、減量基準^注)を満たす患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準^注)を満たす患者では30mg)、もしくは対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は2.8年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、対照薬群に対する各エドキサパン群の非劣性が検証された¹¹⁾。注)無作為割付時の体重60kg以下、CLcr 30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル、キニジン又はドロネダロン(国内未承認)併用^[7.1、7.2 参照]

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

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

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (信頼区間)		
	エドキサパン低 用量群 ^{注1)}	エドキサパン高 用量群	ワルファリン群
非致死性心筋梗塞 ^{注3)}	148/7,034 (0.78%)	117/7,035 (0.62%)	125/7,036 (0.66%)
	1.18 (0.93-1.49) ^{c)}	0.93 (0.72-1.20) ^{c)}	—
大出血 ^{注4)}	254/7,002 (1.61%)	418/7,012 (2.75%)	524/7,012 (3.43%)
	0.47 (0.41-0.55) ^{c)}	0.80 (0.71-0.91) ^{c)}	—

注1)本適応の承認用量は15mg(年齢及び出血リスクに応じて減量が必要な患者)、30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)、及び60mgである。

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

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

注4)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

a: 非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定した。

b: 97.5%信頼区間(用量ごとの非劣性検証のための多重性調整)

c: 95%信頼区間

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

e: 99%信頼区間

試験終了時、PT-INRが2.0以上で安定するまでワルファリンと本剤30mg(本剤を減量している患者では15mg)1日1回を併用してエドキサパン高用量群からワルファリンへ切り替えた際、切り替えから30日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。^[8.5.4 参照]

副作用発現頻度は、エドキサパン高用量群で28.9%(2,024/7,012例)であった。主な副作用は、鼻出血6.2%(434/7,012例)、血尿3.5%(247/7,012例)であった。

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

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

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (95%信頼区間)		
	エドキサパン低 用量群 ^{注1)}	エドキサパン高 用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症 ^{注2)}	18/337 (2.24%)	12/336 (1.47%)	13/337 (1.56%)
	1.46 (0.65-3.31)	0.95 (0.39-2.34)	—
大出血 ^{注3)}	14/337 (1.74%)	27/336 (3.38%)	33/337 (4.03%)
	0.44 (0.24-0.82)	0.84 (0.51-1.40)	—

注1)本適応の承認用量は15mg(年齢及び出血リスクに応じて減量が必要な患者)、30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)、及び60mgである。

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

注3)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

副作用発現頻度は、エドキサパン高用量群で49.7%(167/336例)であった。主な副作用は、鼻出血8.6%(29/336例)、血尿5.7%(19/336例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、80歳以上で出血リスクが高く^{注1)}既存の経口抗凝固薬を承認された用法及び用量^{注2)}で投与することが困難な非弁膜症性心房細動患者(有効性評価984例、安全性評価982例)に、エドキサパン15mg又はプラセボを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は1.3年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、エドキサパン群の優越性が検証された¹²⁾。^[7.3 参照]

注1)高度腎機能障害(CLcr 15mL/min以上30mL/min未満)、重要器官(頭蓋内、眼内、消化管等)での出血の既往、低体重(45kg以下)、酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤の連用又は抗血小板剤1剤の併用のいずれか1つ以上に該当する場合

注2)ワルファリン(PT-INR1.6～2.6でコントロール)、ダビガトラン110mg 1日2回、リバーロキサパン10mg 1日1回、アピキサパン2.5mg 1日2回又はエドキサパン30mg 1日1回

心房細動患者における有効性エンドポイント及び大出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	エドキサバン群	プラセボ群	
脳卒中/全身性塞栓症 ^{注1)}	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19-0.61)
大出血 ^{注2)}	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90-3.89)

注1)ITT(無作為割付された全被験者)、無作為割付後から治験薬投与終了時検査/中止時検査を対象とした解析

注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

副作用発現頻度は、エドキサバン群で11.4%(56/492例)であった。主な副作用は、貧血3.3%(16/492例)、尿中血陽性1.2%(6/492例)であった。

〈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)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、急性症候性静脈血栓塞栓症患者(有効性評価8,240例、安全性評価8,240例)に、ヘパリンによる初期治療^{注1)}後、エドキサバン60mg(減量基準^{注2)}を満たす患者では30mg)又は対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回、3~12ヵ月間経口投与した^{注3)}。主要評価項目とした無作為割付後12ヵ月間での症候性静脈血栓塞栓症の再発(深部静脈血栓症、非致死性肺塞栓症、致死性肺塞栓症の複合エンドポイント)について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された¹³⁾。

注1)エドキサバン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム(以下、エノキサパリン、本適応は国内未承認))又は未分画ヘパリン、ワルファリン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリン[本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリンとワルファリンナトリウムを、PT-INRが規定の値に達するまで5~12日間投与した後、各治験薬に切り替えた。[5.3 参照]

注2)無作為割付時の体重60kg以下、CLcr 30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル又はキニジン併用、及び無作為割付後のケトコナゾール(経口剤:国内未承認)、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、又はドロネダロン(国内未承認)併用[7.1、7.2 参照]

注3)試験全体の投与終了日後にワルファリンに切り替える場合、PT-INRが2.0~3.0に到達するまで低分子量ヘパリン(エノキサパリン(本適応は国内未承認)、日本では未分画ヘパリン)又はフォンダパリヌクス(静脈血栓塞栓症の再発抑制は国内未承認)とワルファリンを併用した。[8.5.4 参照]

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

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

VTE: 静脈血栓塞栓症、DVT: 深部静脈血栓症、PE: 肺塞栓症

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

注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

a: 非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定した。

副作用発現頻度は、エドキサバン群で25.0%(1,029/4,118例)であった。主な副作用は、鼻出血3.3%(134/4,118例)、月経過多2.1%(85/4,118例)であった。なお、日本人集団(有効性評価209例、安全性評価209例)では次に示す成績が得られた。

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

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

VTE: 静脈血栓塞栓症

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

注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

副作用発現頻度は、エドキサバン群で49.1%(52/106例)であった。主な副作用は、肝酵素上昇7.5%(8/106例)であった。

〈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)

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(人工膝関節全置換術施行患者)

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

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

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

非劣性の許容限界値は5%と設定した。

副作用発現頻度は、エドキサバン群で38.1%(135/354例)であった。主な副作用は、 γ -GTP上昇8.8%(31/354例)、皮下出血6.2%(22/354例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(人工股関節全置換術施行患者)

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価503例、安全性評価604例)に、エドキサバン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサバン群で大出血は2例に発現し、いずれもヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった¹⁵⁾。

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

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

非劣性の許容限界値は8%と設定した。

副作用発現頻度は、エドキサバン群で39.9%(121/303例)であった。主な副作用は、 γ -GTP上昇12.5%(38/303例)、ALT上昇8.3%(25/303例)であった。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(股関節骨折手術施行患者)

国内で実施した第Ⅲ相試験において、股関節骨折手術施行患者(有効性評価73例、安全性評価88例)に、オープンラベルでエドキサバン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率と、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、次のとおりであった。エドキサバン群で大出血は1例に発現し、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった¹⁶⁾。

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

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

a: 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

副作用発現頻度は、エドキサバン群で37.3%(22/59例)であった。主な副作用は、尿中血陽性6.8%(4/59例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子(FXa)を競合的かつ選択的に阻害した。トロンピンなど、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¹⁷⁾。

18.2 抗凝固作用

エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるPT、APTT及びトロンビン時間(TT)を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT>APTT>TTの順であった¹⁷⁾。

18.3 血栓モデルにおける抗血栓作用

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¹⁸⁾。

18.4 止血に及ぼす影響

ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン、ワルファリン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量(BT2)とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量(ED₅₀)との比(BT2/ED₅₀)は、エドキサバンが10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった¹⁹⁾。

18.5 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース

ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

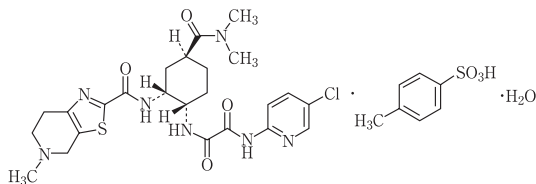
化学名：N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate

分子式：C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量：738.27

性状：白色～微黄白色の粉末である。

構造式：



融点：約249℃(分解)

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

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

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。

22. 包装

〈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)

23. 主要文献

**1) Brodsky S, et al. : J Am Soc Nephrol. 2018 ; 29(12) : 2787-2793

**2) Zakrocka I, et al. : Adv Clin Exp Med. 2022 ; 31(2) : 165-173

3) 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、CTD2.7.6.3)

4) Pengo V, et al. : Blood 2018 ; 132(13) : 1365-1371

5) 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

6) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回投与試験(リクシアナ錠 2011年4月22日承認、CTD2.7.6.1)

7) 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、CTD2.7.6.5)

8) 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、CTD2.7.6.10)

9) 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、CTD2.7.6.15)

10) 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、CTD2.7.6.38)

11) 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、CTD2.7.6.11)

12) 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)

13) 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、CTD2.7.6.16)

14) 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、CTD2.7.6.26)

15) 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、CTD2.7.6.27)

16) 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、CTD2.7.6.30)

17) 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、CTD2.6.2.2)

18) 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、CTD2.6.2.2)

19) 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、CTD2.6.2.3)

20) 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、CTD2.6.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三株式会社 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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1