

edoxaban tosilate hydrate (JAN)

エドキサバン[®]トシル酸塩水和物

経口活性化血液凝固第Ⅹ因子（FXa）阻害剤

333

【基本電子添文】 リクシアナ錠・OD錠2025年1月改訂

【製品】 規制等：[処方], [保険通知] 《リクシアナ錠15・30mg 2011.04.22承認》
リクシアナ Lixiana 錠15・30・60mg OD口腔内崩壊錠15・30・60mg（第一三共）

【組成】 〔錠剤（普通錠）・口腔内崩壊錠〕：1錠中エドキサバンとして15mg, 30mg, 60mg
エドキサバン[®]トシル酸塩水和物20.2mgはエドキサバン15mgに相当

【効能・効果】 ①非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ②静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 ③〔60mgを除く〕次の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制：膝関節全置換術，股関節全置換術，股関節骨折手術
効能関連注意 ①効能共通（参考）

効能・効果	錠・OD錠 15mg	錠・OD錠 30mg	錠・OD錠 60mg
効能①	○※1, ※2	○	○
効能②	○※2	○	○
効能③	○	○	-

○：効能あり，-：効能なし。※1：年齢及び患者の状態に応じて考慮する（用法関連注意②参照）。※2：本剤からワルファリンへの切り替え時（重要な基本的注意①e②参照）
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 a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。有効性及び安全性は確立していない b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（重要な基本的注意①e②参照）
③〔60mgを除く〕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 a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，1日1回15mgに減量することを考慮する（特定背景関連注意②a，薬物動態⑥b参照） bP糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には，本剤1日1回15mgに減量することを考慮する（相互作用，薬物動態⑦b～⑧参照） c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（警告①参照） d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。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（警告②参照）

【用法・用量】 エドキサバンとして 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：次の用量を1日1回経口投与。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 a体重60kg以下：30mg b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 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：次の用量を1日1回経口投与 a体重60kg以下：30mg b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 ③〔60mgを除く〕下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制：1日1回30mgを経口投与

用法関連注意 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 a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〔CLcr：クレアチニンクリアランス（mL/min）〕（特定背景関連注意

②a，薬物動態⑥b③，臨床成績①a②参照） ⑦
30≤CLcr≤50：1日1回30mgを経口投与 ④15≤CLcr<30：有効性及び安全性は確立していないので，投与の適否を慎重に判断する。投与する場合は，1日1回30mgを経口投与〔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1日1回15mgに減量することを考慮する（用法関連注意②参照）〕 bP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（相互作用，薬物動態⑦b～⑧，臨床成績①a②参照） ⑦キニジン硫酸塩水和物，ペラパミル塩酸塩，エリスロマイシン，シクロスポリン：併用する場合には，本剤を1日1回30mg経口投与 ④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。併用する場合には，本剤を1日1回30mg経口投与することを考慮する 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症抑制：高齢の患者（80歳以上を目安とする）で，次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投与の適否を慎重に判断し，投与する場合には1日1回15mgを経口投与することを考慮する
（警告①，効能関連注意①，用法関連注意①a，特定背景関連注意①a②b⑦b，相互作用，臨床成績①b参照） a次の出血性素因を1つ以上有する ⑦頭蓋内，眼内，消化管等重要器官での出血の既往 ④低体重（45kg以下） ⑦クレアチニンクリアランス15mL/min以上30mL/min未満 ④非ステロイド性消炎鎮痛剤の常用 ④抗血小板剤の使用 b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 ③〔60mgを除く〕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 a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，1日1回15mgに減量することを考慮する（特定背景関連注意②a，薬物動態⑥b参照） bP糖蛋白阻害作用を有する薬剤を併用する場合には，本剤1日1回15mgに減量することを考慮する（相互作用，薬物動態⑦b～⑧参照） c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（警告①参照） d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。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（警告②参照）

【警告】 ①本剤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。使用にあたっては，出血の危険性を考慮し，投与の適否を慎重に判断する。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，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（禁忌①b②a⑥③，用法関連注意②③c，重要な基本的注意①b③f⑨②b，特定背景関連注意①a②b②a～③a⑥参照） 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現れるおそれがある。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（用法関連注意③④参照）

【禁忌】 ①効能共通 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ③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〕（警告①参照） ④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〕 ⑤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 ⑥腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）のある患者（警告①、特定背景関連注意②⑥参照） ⑦凝血異常を伴う肝疾患の患者（警告①、特定背景関連注意③⑥参照） ⑧下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制：高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者（警告①、特定背景関連注意②⑥参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②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 ③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（警告①、重大な副作用②⑥参照） ④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（警告①参照） ⑤患者の判断で本剤を中止することのないよう十分な服薬指導をする。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 ⑥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 ⑦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を開始する（効能関連注意②⑥参照） ⑧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時間後に本剤を開始する（効能関連注意②⑥参照） ⑨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を開始する。健康成人にリバーロキサバン又はアビキサバンを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（効能関連注意②⑥参照） ⑩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。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。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（効能関連注意①、臨床成績①②③参照） ⑪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 ⑫投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、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。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。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（警告①参照） ⑬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、禁忌、用法関連注意、重要な基本的注意、特定背景関連注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認する（警告①参照） ⑭下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 ①原則として、術後の入院中に限って使用する ②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。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（警告①参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②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（警告①、用法関連注意②参照） ③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（警告①、用法関連注意②参照） ④腎機能障害患者 ⑤効能共通：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（警告①、用法関連注意①②③④参照） ⑥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。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（警告①、禁忌②③参照） ⑧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。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（警告①、禁忌③参照） ⑩肝機能障害患者 ⑪効能共通 ⑫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（警告①参照） ⑬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 ⑭凝血異常を伴う肝疾患の患者：投与しない。出血の危険性が增大するおそれがある（警告①、禁忌②⑥参照） ⑮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。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている ⑯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。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 ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者 ⑧効能共通：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い ⑨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：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。出血の危険性が増大するおそれがある（用法関連注意②参照）

【相互作用】 本剤はP糖蛋白の基質である

併用注意

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 （薬物動態⑦⑧参照）	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 （用法関連注意②、薬物動態⑦⑧参照）	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。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更に慎重に検討し、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	
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 （用法関連注意②参照）	(1)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 (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	
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	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

・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 （用法関連注意①②③④、薬物動態⑦⑧参照）		
--	--	--

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②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中止する（重要な基本的注意①②参照） ③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現れることがある。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 ④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、黄疸が現れることがある ⑤間質性肺疾患（頻度不明）：血痰、肺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。間質性肺疾患が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑥血小板減少症（頻度不明）：（重要な基本的注意①②参照）

⑦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	
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、Al-P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、掻痒	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	

【過量投与】 ①症状：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 ②処置：本剤は血液透析により除去されにくい。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

【適用上の注意】 〔口腔内崩壊錠〕 薬剤交付時の注意 ①舌の上に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 ②寝たまゝの状態では、水なしで服用させない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：海外において実施された3抗体（ループスアンチコグulant、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリオブリン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 【取扱い上の注意】〔口腔内崩壊錠〕
①PTP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 ②錠剤表面には使用色素により、15mg錠は黄色の斑点、30mg錠は赤色の斑点、60mg錠は黄色の斑点がそれぞれみられることがある 【保存等】室温保存。有効期間：〔普通錠〕15・30mg；4年，60mg；3年，〔口腔内崩壊錠〕3年

【薬物動態】（エドキサパンとして。*：承認用量は15，30及び60mg）
①血中濃度（健康成人） ②単回投与 ③〔普通錠〕（1）男性34例に30mgを空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移は添付文書参照，薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何CV%）， T_{max} ：中央値（最小値～最大値）， $t_{1/2}$ ：投与後24時間までの血漿中濃度データに基づく〕は C_{max} 218.9（34.1）ng/mL， T_{max} 1.0（0.5～3.0）時間， $t_{1/2}$ 4.9（19.2）時間， AUC_{0-24h} 1,187.0（21.7）ng・h/mL。また，食後に投与時 C_{max} は13%上昇したが，AUCに影響は認められなかった （2）39例に30～150mg*を単回経口投与時， C_{max} 及びAUCは概ね投与量に比例して上昇。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（外国人データ） ④〔口腔内崩壊錠〕男性24例にOD錠60mg 1錠（水なし又は水で服用）又は普通錠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時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何CV%）， T_{max} ：中央値（最小値～最大値）， $t_{1/2}$ ：投与後48時間までの血漿中濃度データに基づく〕を比較。 C_{max} 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を確認。OD錠15mg及び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

剤形〔例数〕	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48h} (ng・h/mL)
OD錠60mg (水なし) 〔22〕	355 (26.8)	1.50 (0.50～3.00)	6.41 (30.9)	2,030 (17.4)
OD錠60mg (水あり) 〔23〕	348 (23.0)	1.00 (0.50～3.00)	6.21 (29.2)	2,050 (13.4)
普通錠60mg (水あり) 〔23〕	316 (27.8)	1.50 (0.50～4.00)	6.70 (36.5)	1,890 (16.9)

⑤反復投与：男性9例に120mg*を8日間反復経口投与時，蓄積性は認められなかった ⑥吸収（外国人データ）：健康成人35例に60mgを経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは61.8% ⑦分布（健康成人男性，外国人データ） ⑧蛋白結合率：18例に90及び120mg*を単回経口投与時，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% ⑨分布容積：35例に30mgを単回静注時，分布容積は107L ⑩代謝（外国人データ）：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 ⑪排泄（外国人データ）：健康成人男性35例に30mgを単回静注時，全身クリアランスは21.8L/hで，その約50%（10.7L/h）が腎クリアランス。健康成人男性6例に60mgを単回経口投与したマスバランス試験で，投与後168時間までに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。血漿中にも主にエドキサパンとして存在 ⑫特定の背景を有する患者 ⑬高齢者（外国人データ）：健康高齢男性4例に90mg*を1日1回8日間反復経口投与時，健康成人男性と比較し AUC_{tau} は33%高値 ⑭腎機能障害患者（外国人データ）：腎機能障害患者24例に15mgを単回経口投与時，クレアチニンクリアランス（ CL_{Cr} ：mL/min）の低下に伴い $t_{1/2}$ の遅延と AUC_{0-48h} の上昇を認めた（用法関連注意①②③④参照）

CL_{Cr}	>80	80 ≧ ≧ 50 (軽度)	50 > ≧ 30 (中等度)	30 > (高度)	腹膜透析
C_{max} (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)	91.7 (57.0)
C_{24h} (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)	8.24 (53.9)
AUC_{0-48h} (ng・h/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)	963 (42.5)
$t_{1/2}$ * (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* (37.8)	32.5 (49.3)	—

幾何平均値（幾何CV%），8例。*1：算術平均値（SD）。*2：7例

⑮高度腎機能障害患者：高度腎機能障害（ $15\text{mL/min} \leq CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ ）を有する非弁膜症性心房細動患者での定常状態でのAUCと C_{max} は，腎機能正常又は軽度腎機能障害（ $50\text{mL/min} \leq CL_{Cr}$ ）を有する非弁膜症性心房細動患者に同じ用量を投与時と比べ，それぞれ2倍，1.6倍と推定（用法関連注意①②参照） ⑯肝機能障害患者（外国人データ）：軽度及び中等度の肝機能障害患者16例に15mgを単回経口投与時，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 ⑰薬物相互作用：本剤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。本剤はP糖蛋白の基質であることを示唆（in vitro試験データ，①～⑩：外国人データ） ⑱ジゴキシン：ジゴキシン（0.25mg/日）と本剤（60mg/日）を併用時，ジゴキシン及び本剤の薬物動態への影響はわずか ⑲ケトコナゾール：ケトコナゾール（400mg/日，経口剤：国内未承認）と本剤60mgを併用時，本剤の C_{max} 及びAUCは，ともに1.9倍に上昇（用法関連注意①②③④⑤，相互作用参照） ⑳キニジン：キニジン（300mg×3/日）と本剤60mgを併用時，本剤の C_{max} 及びAUCは，それぞれ1.9倍，1.8倍に上昇（用法関連注意①②③④⑤，相互作用参照） ㉑ベラパミル：ベラパミル（240mg/日）と本剤60mgを併用時，本剤の C_{max} 及びAUCは，ともに1.5倍に上昇（用法関連注意①②③④⑤，相互作用参照） ㉒エリスロマイシン：エリスロマイシン（500mg×4/日）と本剤60mgを併用時，本剤の C_{max} 及びAUCは，それぞれ1.7倍，1.9倍に上昇（用法関連注意

①⑤③⑥、相互作用参照) ④シクロスポリン：シクロスポリン(500mg/日)と本剤60mgを併用時、本剤のC_{max}及びAUCは、ともに1.7倍に上昇(用法関連注意①⑤③⑥、相互作用参照) ⑤アミオダロン：アミオダロン(400mg/日)と本剤60mgを併用時、本剤のC_{max}及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇(用法関連注意①⑤③⑥、相互作用参照) ⑥リファンピシン：リファンピシン(600mg/日)と本剤60mgを併用時、本剤の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 ⑦アスピリン：アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)と本剤60mgを併用時、単独投与時に比べて出血時間が1.3～1.6倍に延長(相互作用参照) ⑧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時間後に本剤60mg 1日1回投与に切り替えたとき、本剤投与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。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった(相互作用参照) 【臨床成績】(エドキサパンとして) 有効性及び安全性に関する試験 ①非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ②国際共同第Ⅲ相試験 ③(1)日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験で、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、本剤30mg(低用量群、減量基準※を満す患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準※を満す患者では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。観察期間の中央値は2.8年。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本剤群の非劣性が検証された。※：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、キニジン又はドネダロン(国内未承認)併用(用法関連注意①③⑥参照) 《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)〔上段：イベント発現例数/被験者数(年間発現率)、下段：ワルファリン群に対するハザード比(信頼区間)〕》

エンドポイント	本剤 低用量群※1	本剤 高用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症※2	253/7,002 (1.61%)	182/7,012 (1.18%)	232/7,012 (1.50%)
	1.07 ^{#1} (0.87-1.31) #2	0.79 ^{#1} (0.63-0.99) #2	—
虚血性脳卒中※2	226/7,002 (1.43%)	135/7,012 (0.87%)	144/7,012 (0.93%)
	1.54 (1.25-1.90) #3	0.94 (0.75-1.19) #3	—
出血性脳卒中※2	18/7,002 (0.11%)	40/7,012 (0.26%)	76/7,012 (0.49%)
	0.23 (0.14-0.39) #3	0.53 (0.36-0.78) #3	—
全身性塞栓症※2	11/7,002 (0.07%)	8/7,012 (0.05%)	13/7,012 (0.08%)
	0.83 (0.37-1.85) #3	0.62 (0.26-1.50) #3	—
心血管死※3	527/7,034 (2.71%)	530/7,035 (2.74%)	611/7,036 (3.17%)
	0.85 (0.76-0.96) #3	0.86 (0.77-0.97) #3	—

全死亡※3	737/7,034 (3.80%)	773/7,035 (3.99%)	839/7,036 (4.35%)
	0.87 (0.79-0.96) #3	0.92 (0.83-1.01) #3	—
重大な心血管系イベント※4、※3	913/7,034 (4.90%)	827/7,035 (4.41%)	926/7,036 (4.98%)
	0.98 (0.87-1.11) #5	0.89 (0.78-1.00) #5	—
非致死性心筋梗塞※3	148/7,034 (0.78%)	117/7,035 (0.62%)	125/7,036 (0.66%)
	1.18 (0.93-1.49) #3	0.93 (0.72-1.20) #3	—
大出血※4	254/7,002 (1.61%)	418/7,012 (2.75%)	524/7,012 (3.43%)
	0.47 (0.41-0.55) #3	0.80 (0.71-0.91) #3	—

※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。 ※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。 ※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。 ※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。 #1：非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定。 #2：97.5%信頼区間

(用量ごとの非劣性検証のための多重性調整)。 #3：95%信頼区間。 #4：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、心血管疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント。 #5：99%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回を併用して本剤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(重要な基本的注意①⑥⑨参照) (2)副作用発現頻度は、本剤高用量群で28.9%(2,024/7,012例)。主な副作用は、鼻出血6.2%(434/7,012例)、血尿3.5%(247/7,012例) ④(1)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)〔上段：イベント発現例数/被験者数(年間発現率)、下段：ワルファリン群に対するハザード比(95%信頼区間)〕》

エンドポイント	本剤 低用量群※1	本剤 高用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症※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※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)	—

※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。 ※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。 ※3：安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析 (2)副作用発現頻度は、本剤高用量群で49.7%(167/336例)。主

な副作用は、鼻出血8.6%（29/336例）、血尿5.7%（19/336例）
⑥国内第Ⅲ相試験 ⑦国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験で、80歳以上で出血リスクが高く※1既存の経口抗凝固薬を承認された用法及び用量※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、本剤15mg又はプラセボを1日1回経口投与。観察期間の中央値は1.3年。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、本剤群の優越性が検証された（用法関連注意②参照）。※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。※2：ワルファリン（PT-INR 1.6～2.6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回又は本剤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	本剤群 [#]	プラセボ群 [#]	ハザード比 (95%信頼区間)
脳卒中/全身性塞栓症 ^{※3}	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19-0.61)
大出血 ^{※4}	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90-3.89)

#：イベント発現例数/被験者数（年間発現率）。※3：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。※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

①副作用発現頻度は、本剤群で11.4%（56/492例）。主な副作用は、貧血3.3%（16/492例）、尿中血陽性1.2%（6/492例）

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：国際共同第Ⅲ相試験 ①⑦日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験で、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^{#1}後、本剤60mg（減量基準^{#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^{#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、対照薬群に対する本剤群の非劣性が検証された。^{#1}：本剤群では低分子量ヘパリン〔エノキサパリンナトリウム（以降、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日間投与後、各治験薬に切り替えた（効能関連注意②⑥参照）。^{#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（用法関連注意①①②参照）。^{#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（重要な基本的注意①②③参照）

《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	本剤群 [#]	ワルファリン群 [#]	ハザード比 (95%信頼区間)
症候性静脈血栓塞栓症再発 ^{※1}	130/4,118 (3.2%)	146/4,122 (3.5%)	0.89★ (0.70-1.13)
登録時：症候性深部静脈血栓症 ^{※1}	83/2,468 (3.4%)	81/2,453 (3.3%)	1.02 (0.75-1.38)
登録時：症候性肺塞栓症 ^{※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 ^{※2}	349/4,118 (8.5%)	423/4,122 (10.3%)	0.81 (0.71-0.94)

#：イベント発現例数/被験者数（発現率）。※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。※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。★：非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定

①副作用発現頻度は、本剤群で25.0%（1,029/4,118例）。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） ①⑦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	本剤群 [#]	ワルファリン群 [#]	ハザード比 (95%信頼区間)
症候性静脈血栓塞栓症再発 ^{※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 ^{※2}	11/106 (10.4%)	16/103 (15.5%)	0.67 (0.31-1.47)

#：イベント発現例数/被験者数（発現率）。※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。※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

①副作用発現頻度は、本剤群で49.1%（52/106例）。主な副作用は、肝酵素上昇7.5%（8/106例） 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 ①国際共同第Ⅲ相試験（人工膝関節全置換術施行患者） ⑦日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験で、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、本剤30mgを1日1回、11～14日間経口投与、又は対照薬エノキサパリン2,000 I.U.を1日2回、11～14日間皮下注。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対する本剤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。本剤群で大出血は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

《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）》

	静脈血栓塞栓症 発現率（例数） [95%信頼区間]	静脈血栓塞栓症 発現率の群間差 [95%信頼区間]	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]
全体集団（本剤群）	7.4% (22/299) [4.9～10.9]	-6.5% [-11.6～-1.6]	6.2% (22/354) [4.1～9.2]
全体集団（エノキサパリン群）	13.9% (41/295) [10.4～18.3]		3.7% (13/349) [2.2～6.3]
日本人集団（本剤群）	7.3% (20/273) [4.8～11.0]	-4.9% [-10.0～0.1]	6.2% (20/323) [4.0～9.4]
日本人集団（エノキサパリン群）	12.2% (33/270) [8.8～16.7]		4.0% (13/323) [2.4～6.8]

非劣性の許容限界値は5%と設定

④副作用発現頻度は、本剤群で38.1%（135/354例）。主な副作用は、 γ -GTP上昇8.8%（31/354例）、皮下出血6.2%（22/354例） ⑤国内第Ⅲ相試験（人工股関節全置換術施行患者） ⑦国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験で、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、本剤30mgを1日1回、11～14日間経口投与、又は対照薬エノキサパリン2,000 I.U.を1日2回、11～14日間皮下注。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対する本剤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ず、本剤群で大出血は2例に発現、いずれもヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例

《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）》

	静脈血栓塞栓症 発現率（例数） [95%信頼区間]	静脈血栓塞栓症 発現率の群間差 [95%信頼区間]	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]
本剤群	2.4% (6/255) [1.1～5.0]	-4.5% [-8.6～-0.9]	2.6% (8/303) [1.3～5.1]
エノキサパリン群	6.9% (17/248) [4.3～10.7]		3.7% (11/301) [2.1～6.4]

非劣性の許容限界値は8%と設定

④副作用発現頻度は、本剤群で39.9%（121/303例）。主な副作用は、 γ -GTP上昇12.5%（38/303例）、ALT上昇8.3%（25/303例） ⑤国内第Ⅲ相試験（股関節骨折手術施行患者） ⑦国内で実施した第Ⅲ相試験で、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、オープンラベルで本剤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2,000 I.U.を1日2回、11～14日間皮下注。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、次表のとおり。本剤群で大出血は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

《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）》

	静脈血栓塞栓症 発現率（例数） [95%信頼区間]	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]
本剤群	6.5% (3/46) [2.2～17.5]	3.4% (2/59) [0.9～11.5]
エノキサパリン群※	3.7% (1/27) [0.7～18.3]	6.9% (2/29) [1.9～22.0]

※：参考として設定した群で、統計学的な比較対照群ではない

④副作用発現頻度は、本剤群で37.3%（22/59例）。主な副作用は、尿中血陽性6.8%（4/59例） 【薬効薬理】 ①作用機序：*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。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い ②抗凝固作用：*in vitro*でヒト血漿でのPT、APTT及びトロンビン時間（TT）を延長。凝固時間延長作用の強さはPT>APTT>TTの順 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モデルで、単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制。ラット静脈血栓モデルで、抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長 ④止血に及ぼす影響：ラット尾出血モデルで、抗血栓用量よりも高い用量の本剤、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。出血時間2倍延長用量（BT2）とラットの静脈血栓モデルでの血栓形成50%抑制用量（ED₅₀）との比（BT2/ED₅₀）は、本剤が10.5より大きく、エノキサパリンは3.4 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*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

【性状】 エドキサバントシル酸塩水和物は白色～微黄白色の粉末である。融点：約249℃（分解）

【保険通知】 平成26年11月25日保医発1125第7号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リクシアナ錠60mg 本製剤は、既に薬価収載後1年以上を経過している「リクシアナ錠15mg及び同30mg」（以下「既収載品」という。）と有効成分が同一であり、今般、既収載品におい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係る効能・効果及び用法・用量が追加されたことに伴い、当該用法・用量に必要となる製剤として承認された剤形追加医薬品であることから、揭示事項等告示第10第2号（一）に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14日間を限度とする。）は適用されないものであること