市販直後調査
2023年11月～2024年5月
対象効能効果:Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

2023 年11月改訂（第 23 版）

日本標準商品分類番号
873339

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

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト® 錠 2.5mg
錠・OD錠・細粒分包 10mg 15mg
ドライシロップ小児用 51.7mg 103.4mg

Xarelto®（リバーロキサバン）
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
薬価基準収載

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、細粒分包、口腔内崩壊錠（素錠）、ドライシロップ（懸濁して用いるシロップ剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イグザレルト錠 2.5mg：1 錠中リバーロキサバン 2.5mg 含有 イグザレルト錠 10mg：1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有 イグザレルト錠 15mg：1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有 イグザレルト細粒分包 10mg：1 包中リバーロキサバン 10mg 含有 イグザレルト細粒分包 15mg：1 包中リバーロキサバン 15mg 含有 イグザレルトOD錠 10mg：1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有 イグザレルトOD錠 15mg：1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有 イグザレルト ドライシロップ小児用 51.7mg：1瓶中リバーロキサバン 51.7mg含有 イグザレルト ドライシロップ小児用 103.4mg：1瓶中リバーロキサバン 103.4mg含有
一般名	和名：リバーロキサバン（JAN） 洋名：Rivaroxaban（JAN）
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	

販売名	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
イグザレルト錠 2.5mg	2022年6月20日	2022年8月18日	2022年10月24日
イグザレルト錠 10,15mg	2012年1月18日	2012年4月17日	2012年4月18日
イグザレルト細粒分包	2015年9月28日	2015年11月28日	2015年12月7日
イグザレルトOD錠	2020年8月6日	2020年12月11日	2021年1月18日
イグザレルト ドライシロップ小児用	2021年1月22日	2021年4月21日	2021年7月12日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは 2023 年 11 月改訂（錠 2.5mg 第 5 版、錠 10,15mg 第 6 版、細粒分包 第 6 版、OD錠 第 6 版、ドライシロップ小児用 第 4 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を活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．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
６．ＲＭＰの概要 4

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 5
(1)和名 5
(2)洋名 5
(3)名称の由来 5
２．一般名 5
(1)和名（命名法） 5
(2)洋名（命名法） 5
(3)ステム 5
３．構造式又は示性式 6
４．分子式及び分子量 6
５．化学名（命名法）又は本質 6
６．慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 7
(1)外観・性状 7
(2)溶解性 7
(3)吸湿性 7
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 7
(5)酸塩基解離定数 7
(6)分配係数 7
(7)その他の主な示性値 7
２．有効成分の各種条件下における安定性 7
３．有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 9
(1)剤形の区別 9
(2)製剤の外観及び性状 9
(3)識別コード 10
(4)製剤の物性 10
(5)その他 10
２．製剤の組成 11
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 11
(2)電解質等の濃度 11
(3)熱量 11
３．添付溶解液の組成及び容量 11
４．力価 11
５．混入する可能性のある夾雑物 11
６．製剤の各種条件下における安定性 12
７．調製法及び溶解後の安定性 14
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 14
９．溶出性 14
10．容器・包装 14
(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 14
(2)包装 14
(3)予備容量 15
(4)容器の材質 15
11．別途提供される資材類 15
12．その他 15

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 16
２．効能又は効果に関連する注意 16
３．用法及び用量 17
(1)用法及び用量の解説 17
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 19
４．用法及び用量に関連する注意 22
５．臨床成績 26
(1)臨床データパッケージ 26
(2)臨床薬理試験 33
(3)用量反応探索試験 36
(4)検証的試験 46
1)有効性検証試験 46
2)安全性試験 90
(5)患者・病態別試験 91
(6)治療的使用 93
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 93
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 96
(7)その他 96

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 97
２．薬理作用 97
(1)作用部位・作用機序 97
(2)薬効を裏付ける試験成績 98
(3)作用発現時間・持続時間 104

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 106
(1)治療上有効な血中濃度 106
(2)臨床試験で確認された血中濃度 106
(3)中毒域 116
(4)食事・併用薬の影響 116
２．薬物速度論的パラメータ 119
(1)解析方法 119
(2)吸収速度定数 119
(3)消失速度定数 119
(4)クリアランス 119
(5)分布容積 119
(6)その他 119

目　次

３．母集団（ポピュレーション）解析 119
(1)解析方法 119
(2)パラメータ変動要因 120
４．吸収 121
５．分布 121
(1)血液－脳関門通過性 121
(2)血液―胎盤関門通過性 121
(3)乳汁への移行性 121
(4)髄液への移行性 121
(5)その他の組織への移行性 121
(6)血漿蛋白結合率 121
６．代謝 122
(1)代謝部位及び代謝経路 122
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 122
(3)初回通過効果の有無及びその割合 122
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 122
７．排泄 122
８．トランスポーターに関する情報 123
９．透析等による除去率 123
10．特定の背景を有する患者 123
11．その他 128

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
１．警告内容とその理由 129
２．禁忌内容とその理由 130
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 ... 133
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 ... 133
５．重要な基本的注意とその理由 133
６．特定の背景を有する患者に関する注意 140
(1)合併症・既往歴等のある患者 140
(2)腎機能障害患者 142
(3)肝機能障害患者 144
(4)生殖能を有する者 144
(5)妊婦 144
(6)授乳婦 144
(7)小児等 144
(8)高齢者 145
７．相互作用 146
(1)併用禁忌とその理由 146
(2)併用注意とその理由 147
８．副作用 150
(1)重大な副作用と初期症状 150
(2)その他の副作用 152
９．臨床検査結果に及ぼす影響 164
10．過量投与 164
11．適用上の注意 165
12．その他の注意 166
(1)臨床使用に基づく情報 166
(2)非臨床試験に基づく情報 166

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 167
(1)薬効薬理試験 167
(2)安全性薬理試験 167
(3)その他の薬理試験 168
２．毒性試験 169
(1)単回投与毒性試験 169
(2)反復投与毒性試験 169
(3)遺伝毒性試験 170
(4)がん原性試験 170
(5)生殖発生毒性試験 170
(6)局所刺激性試験 171
(7)その他の特殊毒性 171

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 172
２．有効期間 172
３．包装状態での貯法 172
４．取扱い上の注意 172
５．患者向け資材 172
６．同一成分・同効薬 172
７．国際誕生年月日 172
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 173
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 173
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 174
11．再審査期間 174
12．投薬期間制限に関する情報 174
13．各種コード 175
14．保険給付上の注意 175

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 176
２．その他の参考文献 180

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 181
２．海外における臨床支援情報 186

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 190
(1)粉砕 190
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 191
２．その他の関連資料 195

略語表

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
^{14}C	carbon-14	炭素14
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ACTS	Anti-Clot Treatment Scale	抗凝固療法満足度スケール
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
Ae_{ur}	urinary excretion rate	尿中排泄率
ALI	acute limb ischemia	急性下肢虚血
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APS	antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARN	anticoagulant-related nephropathy	抗凝固薬関連腎症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	AUC from time zero to 24 hours	投与0時間から24時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}24,ss}$	AUC from time zero to 24 hours at steady state	定常状態における投与0時間から24時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from time zero to infinity	投与0時間から無限大時間までのAUC
AUC_t	AUC from time zero to the last measureable time	投与0時間から最終定量可能時点までのAUC
$AUC_{\tau,ss}$	AUC for the actual dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔τあたりのAUC
AV	arteriovenous	動静脈
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	biological equivalence	生物学的同等性
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CABG	coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CCUS	complete compression ultrasound	完全圧迫超音波検査
CL	clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度（最高濃度）
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	C_{trough} at steady state	定常状態における C_{trough}
CV	cardiovascular	心血管系

略語表

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
CV%	coefficient of variation	変動係数%
CVST	cerebral venous sinus thrombosis	脳静脈洞血栓症
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
CYP2J2	cytochrome P450 2J2	チトクロームP450 2J2
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	チトクロームP450 3A4
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
FACS	fluorescence activated cell sorting	蛍光活性化細胞選別
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FXa	factor Xa	血液凝固第Xa因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
INR	international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
ITT	intention-to-treat	治療企図
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	医薬品一般的名称（日本）
Ki	inhibition constant	阻害定数
k_{off}	dissociation rate constant	解離速度定数
k_{on}	association rate constant	結合速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議（ICH） 国際医薬用語集
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
OR	odds ratio	オッズ比
PAD	peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFCA	plaque forming cell assay	プラーク形成細胞アッセイ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク（Pー糖たん白質）

略語表

略語表	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
$PT_{max,ss}$	maximum prothrombin time at steady state	定常状態におけるプロトロンビン時間の最大値
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia式で補正したQT間隔
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SPAF	stroke prevention in atrial fibrillation	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
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
TAT	thrombin-antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TAVR	transcatheter aortic valve replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
TF	Tissue factor	組織因子
THR	total hip replacement	股関節全置換術
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲン活性化因子
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	薬物療法に対する治療満足度質問票
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

イグザレルトの有効成分であるリバーロキサバンは、選択的かつ直接的に第 Xa 因子を阻害し、また良好な体内吸収と高いバイオアベイラビリティを有する抗凝固薬として、ドイツ Bayer 社で開発された。

イグザレルトは、世界初の経口投与可能な選択的直接作用型の第 Xa 因子阻害剤として、2008 年 9 月にカナダで成人の「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を適応として承認された。以降、成人では「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」、「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」、「急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」及び「冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」のいずれかを、小児では「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び「Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防」のいずれかを適応として、延べ世界 130 ヵ国以上で承認されている（2022 年 11 月時点）。

国内の承認取得状況は以下のとおりである。

承認年月	効能又は効果	承認製剤
2012年1月	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	イグザレルト錠10mg、15mg
2015年9月	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	イグザレルト錠10mg、15mg
	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	イグザレルト細粒分包10mg、15mg
2015年12月	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	イグザレルト細粒分包10mg、15mg
2020年8月	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	イグザレルトOD錠10mg、15mg
2021年1月	小児：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	イグザレルト錠、細粒分包及びOD錠10mg、15mg、ドライシロップ小児用51.7mg、103.4mg
2022年6月	成人：下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	イグザレルト錠2.5mg
2023年11月	小児：Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	イグザレルト錠2.5mg、イグザレルト錠、細粒分包及びOD錠10mg、ドライシロップ小児用51.7mg、103.4mg

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

(1) 活性化血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子）を選択的かつ直接的に阻害する経口抗凝固剤である［「Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序」の項（P.97）参照］

(2) 日本人の非弁膜症性心房細動患者を対象に、有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験 J-ROCKET AF において、国外第Ⅲ相試験 ROCKET AF で認められた臨床成績との一貫性を確認した［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.46-52）参照］

(3) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓塞栓症及び肺血栓塞栓症）患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 EINSTEIN PE/DVT において、従来療法に対するシングルドラッグアプローチ*1 の有効性の非劣性が検証された［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.58-69）参照］

日本人の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓塞栓症及び肺血栓塞栓症）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 J-EINSTEIN PE/DVT において、本剤の有効性及び安全性を検討した［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.53-57）参照］

*1：初期治療から維持療法までイグザレルト単剤投与を可能とした治療コンセプト

(4) 日本人を含む小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 EINSTEIN-Jr Phase Ⅲにおいて、成人を対象とした国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN-PE/DVT）と一貫した成績を確認した［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.73-77）参照］

(5) 日本人を含む下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 VOYAGER PAD において、アスピリン*2 による抗血小板薬単剤療法に本剤*3 を上乗せすることによる重大な血栓性血管イベント発症抑制での優越性が検証された［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.78-85）参照］

*2：アスピリン 81mg 又は 100mg は、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」としては本邦未承認。

*3：［イグザレルト錠 2.5mg］〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉7. 用法及び用量に関連する注意 「7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。」

(6) 日本人を含む Fontan 手術後の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 UNIVERSE において、本剤の安全性及び有効性を検討した。［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.86-90）参照］

(7) 重大な副作用として、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）があらわれることがある。［「Ⅷ.8. 副作用」の項（P.150-163）参照］

主な副作用は、結膜出血、歯肉出血、血腫、鼻出血、喀血、貧血、血尿、月経過多、斑状出血、挫傷であった。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

３．製品の製剤学的特性

本剤は良好な体内吸収により推定 100%*のバイオアベイラビリティを有する薬剤である。イグザレルト錠は直径 6mm の飲みやすい小型の錠剤である。細粒分包及び OD 錠は、高齢者や嚥下障害等、錠剤の服用が困難な場合を考慮した剤形である。

また、小児静脈血栓塞栓症患者に対するドライシロップ剤は、小児の発育段階の広範囲な体格（体重）に対応が可能である。［「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項（P.17-22）参照］

*：5mg 及び 20mg を空腹時に経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 112%及び 66%、20mg を食後投与した際は空腹時に比べ曝露量が 1.39 倍であることから、10-15mg 食後投与時には 100%と推定される。

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材	有無	タイトル、参照先
医薬リスク管理計画（RMP）	有	［「Ⅰ.6. RMP の概要」の項（P.4）参照］
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材［「XIII. 備考」の項（P.195）参照］：適正使用ガイド小児 VTE、小児 Fontan 手術後、適正使用ガイド下肢血行再建術施行後の PAD ・患者向け資材［「XIII. 備考」の項（P.195）参照］：イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ（小児 VTE、小児 Fontan 手術後）、イグザレルトを服用される患者さんへ－末梢動脈疾患（PAD）の治療について－
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	

（2023年11月27日時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

⑴ 承認条件

〈小児 VTE、PAD、小児 Fontan 手術後〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［「Ⅰ.6. RMP の概要」の項（P.4）参照］

〈SPAF、成人 VTE〉

2015 年 9 月の承認事項一部変更承認時に承認条件として RMP の策定・実施が付与された。再審査の結果、2022 年 3 月に、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたものと判断され、承認条件としての RMP の策定・実施は解除された。

⑵ 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要*

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 ・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 ・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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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 ・市販直後調査（小児 Fontan 手術後） ・製造販売後データベース調査（小児 VTE） ・製造販売後データベース調査（PAD） ・特定使用成績調査（小児 Fontan 手術後）

↓上記に基づくリスク最小化ための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査（小児 Fontan 手術後）による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド小児 VTE、小児 Fontan 手術後）の作成と提供 ・医療従事者向け資材（PAD）（イグザレルト適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（小児 VTE、小児 Fontan 手術後）（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 ・患者向け資材（PAD）（イグザレルトを服用される患者さんへ）の作成と提供

（2023年11月27日時点）

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。

*：SPAF及び成人VTEについては、再審査の結果、2022年3月に、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が適切に実施されたものと判断されたため、RMPより削除した。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

⑴ 和名

イグザレルト錠 2.5mg
イグザレルト錠 10mg
イグザレルト錠 15mg
イグザレルト細粒分包 10mg
イグザレルト細粒分包 15mg
イグザレルト OD 錠 10mg
イグザレルト OD 錠 15mg
イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg
イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg

⑵ 洋名

Xarelto tablets 2.5mg
Xarelto tablets 10mg
Xarelto tablets 15mg
Xarelto fine granules 10mg
Xarelto fine granules 15mg
Xarelto OD tablets 10mg
Xarelto OD tablets 15mg
Xarelto dry syrup for pediatric 51.7mg
Xarelto dry syrup for pediatric 103.4mg

⑶ 名称の由来

第Xa因子（作用部位）を含む用語を用いた合成用語より命名

２．一般名

⑴ 和名（命名法）

リバーロキサバン（JAN）

⑵ 洋名（命名法）

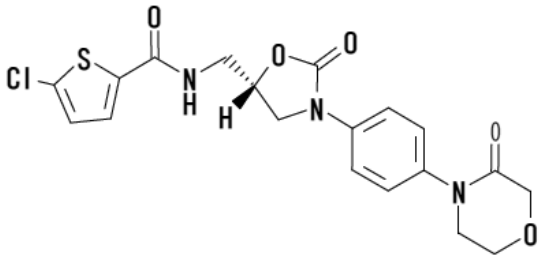
Rivaroxaban (JAN)
rivaroxaban (INN)

⑶ ステム

血液凝固第 Xa 因子阻害剤、抗血栓剤： -xaban

Ⅱ．名称に関する項目

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

分子量：435.88

５．化学名（命名法）又は本質

5-Chloro-*N*-{{(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl) phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl} methyl) thiophene-2-carboxamide (IUPAC)

６．慣用名、別名、略号、記号番号

社内コード：BAY 59-7939

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

リバーロキサバンの溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性表記
N,N-ジメチルホルムアミド	51.749	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	92.019	やや溶けやすい
N-メチルピロリドン	66.905	やや溶けやすい
アセトニトリル	1.386	溶けにくい
エタノール（99.5）	0.160	極めて溶けにくい
水	0.007	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性でない（25℃/90%RH）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：230℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし（本品は水にほとんど溶けないため、測定できない）

(6) 分配係数

1.5（室温、オクタノール/水、$\log P_{O/W}$）

(7) その他の主な示性値

比旋光度〔α〕$^{20}_{D}$ ：-48.9°

２．有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリプロピレン袋	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	ポリプロピレン袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光（固体）	キセノンランプ [a]	石英セル	6 時間 [b]	規格内
	温度	90℃	ガラス瓶（密栓）	6 ヵ月	規格内

[a] 照度21.7万lx、近紫外放射エネルギー100W/m²
[b] 総照度130万lx･h、総近紫外放射エネルギー600W･h/m²
測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、水分、粒子径、含量等

Ⅲ．有効成分に関する項目

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）」、「液体クロマトグラフィー」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

イグザレルト錠 2.5mg、10mg、15mg：錠剤（フィルムコーティング錠）
イグザレルト細粒分包 10mg、15mg：細粒剤
イグザレルト OD 錠 10mg、15mg：口腔内崩壊剤（素錠）
イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、103.4mg：ドライシロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	イグザレルト錠 2.5mg	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg
剤　形	フィルムコーティング錠		
色　調	淡黄色	淡赤色	赤色
外　形			
直　径	6mm	6mm	6mm
厚　さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質　量	87.5mg	87.5mg	87.5mg

販売名	イグザレルト細粒分包 10mg	イグザレルト細粒分包 15mg
剤　形	細粒剤	
色　調	白色	
質　量	500mg	750mg

販売名	イグザレルト OD 錠 10mg	イグザレルト OD 錠 15mg
剤　形	素錠（口腔内崩壊錠）	
色　調	白色	
外　形		
直　径	7.0mm	8.5mm
厚　さ	3.2mm	3.4mm
質　量	120mg	180mg

販 売 名	イグザレルトドライシロップ 小児用 51.7mg	イグザレルトドライシロップ 小児用 103.4mg
色・性状	白色の顆粒 （懸濁して用いるシロップ剤）	
懸 濁 液 の 濃 度	1mg/mL（水 50mL で懸濁）	1mg/mL（水 100mL で懸濁）

(3) 識別コード

	イグザレルト錠 2.5mg	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg
識別コード			
記載場所	錠剤	錠剤	錠剤

イグザレルト細粒分包、イグザレルト OD 錠、イグザレルトドライシロップ小児用：
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

Ⅳ．製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	イグザレルト錠 2.5mg	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg
有効成分	1 錠中リバーロキサバン 2.5mg 含有	1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有	1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有
添 加 剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄[a]、マクロゴール 4000、酸化チタン		

[a] イグザレルト錠2.5mgは黄色三二酸化鉄

販 売 名	イグザレルト細粒分包 10mg	イグザレルト細粒分包 15mg
有効成分	1 包中リバーロキサバン 10mg 含有	1 包中リバーロキサバン 15mg 含有
添 加 剤	ヒプロメロース、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム	

販 売 名	イグザレルト OD 錠 10mg	イグザレルト OD 錠 15mg
有効成分	1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有	1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有
添 加 剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム	

販 売 名	イグザレルトドライシロップ 小児用 51.7mg	イグザレルトドライシロップ 小児用 103.4mg
有効成分	1 瓶中リバーロキサバン 51.7mg 含有	1 瓶中リバーロキサバン 103.4mg 含有
添 加 剤	無水クエン酸、ヒプロメロース、D-マンニトール、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、安息香酸ナトリウム、スクラロース、キサンタンガム、プロピレングリコール、香料	

(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．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当しない

６．製剤の各種条件下における安定性

錠剤

①イグザレルト錠 2.5mg

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	キセノンランプ [a]	シャーレ（開放）	8.7 時間 [b]	規格内
	温度	80℃	ポリエチレン容器（開放）	12 ヵ月	12 ヵ月で個々の類縁物質が増加（規格内）し、類縁物質の総量がわずかに規格外となった
	湿度	25℃/80%RH		24 ヵ月	規格内

[a] 照度 150klx、近紫外放射エネルギー63.1Wh/m²
[b] 総照度 130 万 lx･h、総近紫外放射エネルギー547W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

②イグザレルト錠 10mg、15mg

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	キセノンランプ [a]	シャーレ（開放）	24 時間 [b]	規格内
	温度	80℃	ポリエチレン容器（開放）	12 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/80%RH		12 ヵ月	規格内

[a] 照度80klx、近紫外放射エネルギー35Wh/m²
[b] 総照度192万lx･h、総近紫外放射エネルギー840W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

細粒分包

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PET/PE 袋	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PET/PE 袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	昼光色蛍光ランプ D_{65}	シャーレ（開放）	600 時間 [a]	規格内
	温度	80℃	PET/PE 袋	1 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/80%RH	シャーレ（開放）	1 ヵ月	規格内

[a] 総照度122.5万lx･h、総近紫外放射エネルギー389W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

Ⅳ．製剤に関する項目

OD錠

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装 +アルミニウム袋	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PTP 包装 +アルミニウム袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	シャーレ （開放）	667 時間 [a]	規格内
	温度	60℃	PTP 包装 +アルミニウム袋	1 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3 ヵ月	崩壊時間の短縮（規格内）、水分の増加及び錠剤硬度の低下を認めた
			PTP 包装		いずれの測定項目も規格内であったが、水分のわずかな増加傾向を認めた

[a]　総照度138.9万lx･h、総近紫外放射エネルギー483W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量等

ドライシロップ小児用

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	褐色ガラス瓶及び ポリプロピレンキャップ	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	褐色ガラス瓶及び ポリプロピレンキャップ	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光 （顆粒・懸濁液）	キセノン ランプ	褐色ガラス瓶及び ポリプロピレンキャップ	17 時間 [a]	規格内
	温度 [b]	50℃	褐色ガラス瓶及び ポリプロピレンキャップ	2 週間	性状（色）の変化を認めた（規格内）
		60℃		2 週間	性状（色）の変化を認めた（規格内）
		80℃		2 週間	性状（色）の変化及び安息香酸ナトリウムの減少を認めた（規格内）
		－20℃		1 ヵ月	規格内
	湿度 [b]	25℃/80%RH	褐色ガラス瓶及び ポリプロピレンキャップ	6 ヵ月	規格内
		30℃/75%RH	褐色ガラス瓶（開放）	2 ヵ月	規格内
		40℃/75%RH			

[a]　総照度132万lx･h、総近紫外放射エネルギー634W･h/m²
[b]　イグザレルトドライシロップ小児用51.7mgで実施
測定項目：性状、懸濁性、類縁物質、溶出性、含量、pH 等

Ⅳ．製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

1）イグザレルト錠、細粒分包、OD 錠

該当しない

2）イグザレルトドライシロップ小児用

「Ⅷ.11. 適用上の注意」14.2　薬剤投与時の注意の項（P.165-166）参照

試　料	保存条件	保存期間	結　果
イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg に水 50mL を加えて調製した懸濁液	2～8℃	28 日間	規格内
	30℃	28 日間	規格内
イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg に水 100mL を加えて調製した懸濁液	2～8℃	28 日間	規格内
	30℃	28 日間	規格内

測定項目：性状、懸濁性、類縁物質、溶出性、含量、pH等

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

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

イグザレルト錠、イグザレルト細粒分包、イグザレルト OD 錠：該当しない

イグザレルトドライシロップ小児用：チャイルドプルーフ機能付きキャップを使用、開封時はキャップを押し下げて反時計回りに回す

(2) 包装

イグザレルト錠 2.5mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］

イグザレルト錠 10mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］、500 錠［瓶、バラ］

イグザレルト錠 15mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］、500 錠［瓶、バラ］

イグザレルト細粒分包 10mg：90 包［3 包×30］

イグザレルト細粒分包 15mg：90 包［3 包×30］

イグザレルト OD 錠 10mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］

イグザレルト OD 錠 15mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、140 錠［14 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg：1 瓶

飲料水計量器具（50mL）1 本、アダプター1 個、ピペット（1mL、2.5mL、5mL）各 2 本を同梱

イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg：1 瓶

飲料水計量器具（100mL）1 本、アダプター1 個、ピペット（5mL、10mL）各 2 本を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

イグザレルト錠

PTP 包装

シート：ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

イグザレルト細粒分包

袋：ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン

イグザレルト OD 錠

PTP 包装

シート：ポリプロピレン／ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

イグザレルトドライシロップ小児用

瓶包装：褐色ガラス

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

イグザレルト OD 錠の自動錠剤分包機による一包化調剤 [1)]

試験開始まで気密保存又は高湿度条件（25℃/75%RH）で 3 ヵ月保存し吸湿させたイグザレルト OD 錠 10mg、15mg について、各 300 錠を自動錠剤分包機 3 機種（タカゾノ製 Eser HP-128HS-GP、湯山製作所製 Litrea IV-VC、PROUD）で一包化し、その際のカセット内詰まり・異音等と OD 錠の割れ・欠け等の破損を評価した。その結果、いずれの保管条件でもカセット内での錠剤の詰まり・異音等はなく、一包化の過程で OD 錠の割れ・欠け等は認められなかった。

機種		タカゾノ製		湯山製作所製			
		Eser HP-128HS-GP[1)]		Litrea IV-VC[2)]		PROUD[2)]	
保管条件		気密	加湿 [3)]	気密	加湿 [3)]	気密	加湿 [3)]
OD 錠 10mg	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠
OD 錠 15mg	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠

1) カセット位置は最上段。1 錠/包×100 包＋2 錠/包×100 包＝300 錠
2) カセット位置は最上段。1 錠/包×50 包＋5 錠/包×50 包＝300 錠
3) 25℃/75%RH、無包装、3 ヵ月間保存

Ⅴ．治療に関する項目

［リバーロキサバン（以降、本剤）の有効性及び安全性に関する成人を対象とした臨床試験は特記しない限り錠剤を用いた成績である。］

１．効能又は効果

効能又は効果	錠 2.5mg	錠・細粒分包・OD 錠 10mg	錠・細粒分包・OD 錠 15mg	ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg
【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	―	○	○	―
【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	―	○	○	―
【小児】 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	―	○	○	○
【成人】 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	○	―	―	―
【小児】 Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	○	○	―	○

○：効能あり　―：効能なし

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
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］

5.1 成人では、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肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

5.2 小児では、本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が5日以上なされた後に投与すること。

5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

［ドライシロップ小児用］

5.1 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が5日以上なされた後に投与すること。

5.2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

［効能又は効果に関連する注意の設定根拠］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg／ドライシロップ小児用］

5.1 肺血栓塞栓症患者の中には血行動態が不安定な患者、緊急的に血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術といった出血リスクや侵襲性の高い治療を受ける必要がある患者も含まれる。このような患者には、緊急的に出血リスクや侵襲性の高い治療を速やかに施行することが可能となるよう、消失半減期が 5～13 時間を要する本剤ではなく、より半減期が短いヘパリンの使用が望ましいとされている。また、これらの患者は成人 VTE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験から除外されていたため、リバーロキサバンの安全性及び有効性は検討されていない。したがって、これらの成人患者に対して、本剤をヘパリンの代替薬として使用しないこと。

5.2（ドライシロップ小児用 5.1）小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験は、少なくとも 5 日間の非経口凝固療法を受けた患者を対象としており、成人 VTE 患者に対する適応のようにリバーロキサバン単剤療法の有効性及び安全性を検討していないため、小児では VTE 発症後の急性期の初期治療として非経口抗凝固薬による適切な治療後に本剤を投与することとした。

5.3（ドライシロップ小児用 5.2）下大静脈フィルターの留置を受けている患者は、成人 VTE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験から除外されていた。小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、下大静脈フィルターの留置について制限されていなかったものの、検討された症例数は限られている。したがって、経口抗凝固薬が投与可能な下大静脈フィルター留置患者に対する本剤投与の適否は慎重に判断すること。

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〉

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

通常、成人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。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 10mg1 日 1 回に減量する。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

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。

小児

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

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。

［ドライシロップ小児用］

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 5mg 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。

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

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

［錠 2.5mg］

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

小児

［錠 2.5mg］

通常、体重 20kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg］

通常、体重 50kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

［ドライシロップ小児用］

通常、2 歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与する。1日1回及び2回投与においては、それぞれ約24時間及び約12時間おきに投与する。

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	
7kg 以上 8kg 未満		1.1mg	2.2mg
8kg 以上 10kg 未満		1.6mg	3.2mg
10kg 以上 12kg 未満		1.7mg	3.4mg
12kg 以上 20kg 未満		2.0mg	4.0mg
20kg 以上 30kg 未満		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg		10mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

日本人非弁膜症性心房細動患者1280例を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験12620／J-ROCKET AF）では、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血に関して、本剤 15mg 1 日 1 回投与［中等度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）には10mg 1 日 1 回］の安全性が、用量調節ワルファリンと比較して非劣性であることを検討した。さらに、国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性成績を、国外の第Ⅲ相試験成績と比較することで、国外試験成績の日本人患者への外挿可能性を評価した。非弁膜症性心房細動患者 14264 例を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11630／ROCKET AF）では、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に対し、本剤 20mg 1 日 1 回投与［中等度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）には 15mg 1 日 1 回］の有効性が、用量調節ワルファリンと比較して非劣性であることを検討した。これらの結果、国内外の第Ⅲ相試験における臨床成績は、有効性評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の発症率に関するハザード比においていずれも本剤群で好ましい結果であり、安全性に関してはワルファリンと同程度で、両試験の成績には一貫性があると判断された。さらに、国内外第Ⅲ相試験から得られたそれぞれの母集団薬物動態モデル解析結果から、両試験における対象患者の曝露量は同程度であると考えられた。

これらを踏まえ、効能又は効果である「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」に対する用法及び用量として、本邦では「通常、成人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。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。」と設定した。

なお、本剤の投与は、国内外第Ⅲ相試験における投与方法どおり、食後投与とした。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

症候性深部静脈血栓症（DVT）の有無を問わない急性症候性肺塞栓症（PE）患者 4833 例及び症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者 3449 例をそれぞれ対象とした 2 つの国外第Ⅲ相大規模臨床試験（試験 11702-PE／EINSTEIN-PE 及び試験 11702-DVT／EINSTEIN DVT）では、有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発抑制効果について、本剤（PE 又は DVT 発症後の初期 3 週間は 15mg を 1 日 2 回、その後は 20mg を 1 日 1 回投与）の低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬（VKA）に対する非劣性が検証された。また、安全性主要評価項目の重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現割合は、本剤群と低分子量ヘパリン/VKA 群で同程度であった。

症候性 PE 患者 40 例を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15960／J-EINSTEIN PE）では、症候性 VTE の再発抑制効果及び血栓退縮効果でみた有効性、並びに出血リスクを含めた安全性に関して本剤群と未分画ヘパリン/ワルファリン群で同様であった。

症候性 DVT 患者 60 例を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568／J-EINSTEIN DVT）では、本剤の 2 群（DVT 発症後の初期 3 週間は本剤 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回、その後は初期 3 週間の用量によらず 15mg を 1 日 1 回投与）の有効性及び安全性は、未分画ヘパリン/ワルファリン群と同様であった。また、安全性について、初期 3 週間の本剤 2 用量を比較した結果、15mg 1 日 2 回を投与した場合においても、10mg 1 日 2 回を投与した場合と比較して、臨床的に特に問題となる所見は認められなかった。

また、国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN-PE 及び DVT）と国内第Ⅲ相試験（J-EINSTEIN PE 及び DVT）の有効性及び安全性の結果は一貫して良好であり、国外第Ⅲ相試験で示された本剤の良

好なベネフィットとリスクのバランスは、日本人においても、国内第Ⅲ相試験の検討用法及び用量で投与した場合に期待できるものと考えられた。
さらに、国外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験から得られた母集団薬物動態モデルによる解析結果から、日本人 VTE 患者における本剤 10mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、白人 VTE 患者に 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量と比較して、10mg 1 日 2 回投与では若干低く、15mg 1 日 2 回投与では若干高かったものの、曝露量の推定範囲は重複していた。一方、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与した際の曝露量は、白人 VTE 患者に 20mg 1 日 1 回投与した際の推定曝露量と同程度であった。
これらのことから、VTE（PE 又は DVT）患者の発症後の初期 3 週間において、積極的な治療を行う上で、国外と同様の 15mg 1 日 2 回投与を、投与開始後 3 週間経過後以降は 15mg 1 日 1 回を選択することは妥当と考えられた。
なお、本剤の曝露量は腎障害患者で増加することが知られているが、国外第Ⅲ相試験の統合解析において、本剤群でクレアチニンクリアランスの低下に伴い、安全性主要評価項目の発現割合が増加したものの、増加の程度は国外従来療法群でより大きく認められた。また、本剤群において、クレアチニンクリアランスの低下に伴う「重大な出血」の増加は認められなかった。
このことから、腎機能が低下した部分集団においても、腎機能によらず本剤同一用量で安全性プロファイルが良好であることが示唆された。また、国外第Ⅲ相試験と同様に、腎機能によらず本剤同一用量とした国内第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス＜50mL/min の被験者数は本剤群の 9 例と限られていたものの、安全性主要評価項目の発現は 1 例であり、「重大な出血」は認められていない。したがって、効能又は効果である「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」に対する用法及び用量として、本邦では「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。」と設定した。
なお、本剤の投与は、国内外第Ⅲ相試験における投与方法どおり、食後投与とした。

小児
小児の急性 VTE 患者（生後 0 ヵ月～18 歳未満）500 例を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372／EINSTEIN-Jr Phase Ⅲ）では、小児における本剤の曝露量が成人と同程度であれば、成人患者でみられた有効性及び安全性が小児でも得られるという仮説の下、非日本人成人患者に本剤 20mg 1 日 1 回（日本人では 15mg 1 日 1 回）投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した本剤（錠剤又はドライシロップとして 1 日 1～3 回、食後経口投与）と従来療法の有効性及び安全性が比較検討された。本試験で検討された用法・用量は、非日本人成人の生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく曝露量の予測値から設定した開発初期の用法及び用量に対し、第Ⅰ相～第Ⅱ相試験で得られた薬物動態（PK）／薬力学（PD）成績に基づき最適化を行い設定された。また、別途、日本人小児の PBPK モデルを構築し、日本人小児及び非日本人小児の PBPK モデルに基づく曝露量のシミュレーション結果から、体重 50kg までの日本人小児では非日本人小児と同じ体重で調整した用法及び用量、体重 50kg 以上の小児では日本人成人 VTE 患者に対する維持期の用法及び用量である 1 日 1 回 15mg を設定した。その結果、本剤の有効性及び安全性に関して、被験者の年齢、体重、投与剤形、及び多様な小児 VTE の発現部位による差異は認められず、体重で調整した用法及び用量による本剤投与について、良好なベネフィットとリスクバランスが期待できるものと考えられた。また、成人 PE/DVT 患者での国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN-PE/DVT）とも一貫した成績が示され、PK/PD の観点からも予測された範囲の結果が得られた。

なお、剤形について、体重 30kg 未満の小児に投与する場合は、ドライシロップを使用し［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P.22-25）参照］、体重 30kg 以上の小児には本剤 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与することとした。また、錠剤の服用が困難な小児には、錠剤との生物学的同等性（BE）が示されている細粒分包及び OD 錠を選択することとした。なお、BE 試験において、ドライシロップと錠剤との間で BE が示されている。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患（PAD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454／VOYAGER PAD）における用法及び用量は、先行して実施された同じアテローム動脈硬化性疾患として病態が類似している、急性冠症候群（ACS）後の患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898／ATLAS ACS-TIMI 46）及び日本人も参加した国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194／ATLAS ACS 2-TIMI 51）の成績に基づき選択した。

ATLAS ACS-TIMI 46 ではアスピリン単剤又はアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用療法に本剤の 1 日用量として 5、10、15 及び 20mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回上乗せ投与した際の安全性及び有効性がプラセボを対照に検討された。その結果、安全性主要評価項目の発現割合は用量依存的に増加したが、1 日投与回数との関連性は認めらなかった。一方、有効性主要評価項目は、1 日用量として 5 及び 10mg から発現抑制傾向が認められ、さらに 1 日 1 回より 1 日 2 回投与で良好な成績が得られた。そのため、ATLAS ACS 2-TIMI 51 では、本剤 2.5mg 及び 5mg 1 日 2 回をアスピリン単剤又はチエノピリジン系抗血小板薬との 2 剤併用療法に上乗せ投与した際の有効性及び安全性が検討された。その結果、有効性主要評価項目について、プラセボ群に対する両用量群の優越性が示され、安全性主要評価項目の発現割合については、5mg 1 日 2 回群で高かったため、ACS 患者における用法・用量として最終的に 2.5mg 1 日 2 回が選択された。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 11390、12024 及び 11866）及び ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ATLAS ACS-TIMI 46）から得られた母集団薬物動態及び薬力学的モデルに基づくシミュレーションにより、日本人で曝露量の増加が想定されたものの、薬力学的には臨床的に問題となる差ではないことが示唆され、日本人においても同一用法及び用量が設定された。

VOYAGER PAD において、本剤 2.5mg 1 日 2 回をアスピリンに上乗せした際の有効性及び安全性を検討した結果、有効性主要評価項目に関して、プラセボ群に対する優越性が示された。また安全性については、そのベネフィットに照らして許容できる安全性が示された。日本人においても、同様の結果が示された。

以上より、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果に対する用法及び用量として、「通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定した。

［「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」の項（P.36-45）、「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.78-85）参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

Fontan 手術後にみられる血栓塞栓症は主に VTE であるため、VTE の発症抑制を目的としてリバーロキサバンの用法及び用量が検討された。VTE の発症抑制に必要なリバーロキサバンの曝露量は、既に形成された血栓及び塞栓の縮小・消失を目的とした VTE の治療に必要な 曝露量よりも低いことが想定された。加えて、Fontan 手術後の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226／UNIVERSE）の対象集団は年齢層 2~8 歳であり、安全性に配慮する必要があった。試験 18226 では、VTE の発症抑制のための用量（非日本人成人に対して 10mg 1 日 1 回、

本邦未承認）を投与した時と同程度の曝露量になるように、体重（7kg 以上 30kg 未満）で調整した用法及び用量でリバーロキサバンを投与した。その結果、本試験の Fontan 手術後の小児患者における曝露量は、成人と同程度であった。また、本試験の日本人小児患者における本剤の曝露量は、非日本人小児患者と明らかな差はなかったことから、日本人小児患者においても試験 18226 で検討された用法及び用量で目標とする曝露量が得られると考えられた。試験 18226 の全体集団における有効性は、VTE の発症抑制を支持する結果で、安全性は、成人での既知の安全性プロファイルと一貫したものであった。また、日本人においても同様の有効性および安全性が示された［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.86-90）、「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.123-128）参照］。

Fontan 手術後の年齢 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していないため、まず、試験 18226 で得られた年齢 2～8 歳の患者の用量－曝露関係を 9～18 歳未満の患者に外挿した。その結果、小児の急性 VTE 患者を対象とした試験プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルは、Fontan 手術後の 9～18 歳未満の患者の用量－曝露関係を適切に予測できると考えられた。その上で、Fontan 手術後の用法及び用量（体重 30～50kg 未満の場合は 7.5mg、50kg 以上の場合は 10mg をそれぞれ 1 日 1 回投与）を投与した際の曝露量を同じモデルで検討した結果、いずれも成人にリバーロキサバン 10mg1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られると予想された［「Ⅶ.10. 特定の背景を有する患者」の項（P.123-128）参照］。

Fontan 手術後の年齢 2 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、2 歳未満の小児における用法・用量を薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて設定することは困難であった。

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〉

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］

7.1 クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与する。［9.2.3、16.6.1、17.1.1参照］

7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。［9.2.2、16.6.1参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

［錠10mg、15mg］

7.3 体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。体重30kg以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。

［細粒分包・OD錠10mg、15mg］

7.3 体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

［錠2.5mg］

7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2参照］

7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2参照］

7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠2.5mg］
7.4 体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。体重20kg以上50kg未満で本剤（錠剤）の服用が困難な小児等には、リバーロキサバンドライシロップを選択すること。

［錠10mg］
7.4 体重 20kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロバン錠2.5mg又はドライシロップを使用すること。また、体重50kg以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。

［細粒分包・OD錠10mg］
7.4 体重 20kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロバン錠2.5mg又はドライシロップを使用すること。

［用法及び用量に関連する注意の設定根拠］
〈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〉
7.1 中等度腎障害（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）のある患者については、国内第Ⅲ相試験で本剤 10mg 1 日 1 回投与した際の有効性及び安全性が、クレアチニンクリアランスが50mL/min 以上の患者に本剤 15mg 1 日 1 回投与した場合と同様の成績であったことから、10mg を 1 日 1 回投与することとした。
7.2 重度腎障害（クレアチニンクリアランス 15～29mL/min）のある患者については、国外臨床薬理試験において、曝露量及び薬力学的効果がクレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者よりやや増加することが示唆されている。クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者における使用経験は限られており、本剤の有効性及び安全性は確立されておらず、この集団の患者は、抗凝固療法実施時における出血性合併症の発現リスクが高いことが示されている。しかしながら、腎障害患者では血栓塞栓症の発症リスクが高いことが報告されており、本剤を用いる抗凝固療法を必要とする患者も存在すると考えられる。
したがって、重度腎障害（クレアチニンクリアランス 15～29mL/min）のある患者には、本剤投与の適否を慎重に判断した上で、本剤 10mg1 日 1 回を投与することとした。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
7.3 体重 30kg 未満の患者で使用可能とする剤形はドライシロップのみであるため、そのような患者では、錠、細粒分包及び OD 錠を使用せず、ドライシロップを使用することとした。また、体重 30kg 以上の患者で錠剤の服用が困難な患者では、細粒分包及び OD 錠の使用を選択することとした。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
7.1 国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER PAD/試験 17454）[2)]では、本剤と併用するアスピリンの 1 日用量として 100mg が投与された。なお、国内の低用量アスピリン製剤がアスピリン腸溶錠100mg 及び制酸緩衝アスピリン錠 81mg であることを踏まえ、以下の理由よりアスピリン（81～100mg/日）と併用することとした。

・アスピリンの抗血小板作用は、血小板シクロオキシゲナーゼの不可逆的阻害が、75mg/日以上の継続投与により達成され、多数の臨床試験の結果から、この用量範囲では、剤形の違いに関わらず、心血管イベントの抑制効果が示されている。
・閉塞性動脈疾患の高リスク患者を対象としたメタアナリシス [3]では、脳卒中急性期及び急性心筋梗塞発症後に速やかな抗血小板作用の発現を要する場合を除き、アスピリンの有効性を示す用量範囲として 75～150mg/日が示されており、国内外のガイドラインの推奨内容と一致している。
・ACS 患者を対象とした ATLAS ACS-TIMI 46/試験 11898[4]及び ATLAS ACS 2-TIMI 51/試験 13194[5]においてアスピリン 75～100mg/日に対する、本剤 2.5mg1 日 2 回の上乗せ投与がアテローム血栓性イベントの抑制に有効であることが示されており、海外では、これらの試験結果に基づき承認された「心臓バイオマーカーの上昇を伴う ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」における適応症に関して、本剤と併用する際のアスピリンの 1 日用量は、75～100mg/日とされている。
また、本剤とアスピリンの併用投与中に、有害事象の発現等の理由により一時的に併用されない状況も想定されることから、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮することとした。

7.2 クロピドグレルの併用に関して、国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER PAD/試験 17454）[2]では、血行再建術施行後最長 30 日間、長期間の使用が必要と医師が判断する場合においても最長 6 ヵ月間までのクロピドグレルの併用が許容されていた。
VOYAGER PAD における実際のクロピドグレル併用期間は、ほとんどの被験者で 60 日以下であった。
無作為割付け後 30 日以内より、TIMI 分類の大出血の累積イベント発現率にリバーロキサバン＋アスピリン群とアスピリン単剤群の間で乖離が認められたが、クロピドグレルの併用期間別（併用なし、30 日以下、31～60 日、61～180 日、180 日超）の発現状況はいずれの併用期間においても全体集団と同程度であった。一方、血栓性血管イベントの発現割合は併用期間による大きな違いはなかった。これらのことから、血行再建術施行後には、その手技又はデバイスに応じてクロピドグレルの併用は必要であるものの、クロピドグレルとの併用時には出血リスクが増大するおそれがあることから、併用期間は必要最小限に留めることが適切と考えられ、血行再建術施行後の初期治療におけるクロピドグレルの併用期間に関する注意喚起を設定した。

7.3 国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER PAD/試験 17454）[2] における治験薬の投与開始時期は「下肢血行再建術施行後 10 日を超えない」と規定されていた。その結果、本試験での下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間の平均値±標準偏差は 5.2±2.9 日、中央値（範囲）は 5.0（1～39）日であった。
VOYAGER PADにおける下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別（5日以内、5日超10日以内、10日超）の血栓性血管イベントとその構成要素並びにTIMI分類の大出血の発現状況を検討したところ、血栓性血管イベントの発現割合は、治験薬投与開始までの期間が長くなるに伴い高くなる傾向が認められた。さらに、アスピリン単剤群に対するリバーロキサバン＋アスピリン群のハザード比は、5日以内及び5日超10日以内の部分集団では1未満であったものの、10日超の部分集団では 1 を超えていた。一方で、その構成要素である心筋梗塞や虚血性脳卒中などの発現状況には投与開始時期との一貫した傾向は示されなかった。また、TIMI 分類の大出血においては投与開始時期において明らかな違いは認められなかった。これらのことから、下肢血行再建術施行後のPAD患者では、特に血行再建術施行後早期に血栓性血管イベントの発現リスクが高く、早期にリバーロキサバンの投与を開始することによる治療効果が期待されることから、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期にリバーロキサバン投与を開始することとした。

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.4 体重 20kg 未満の患者で使用可能とする剤形はドライシロップのみであるため、そのような患者では、錠、細粒分包及び OD 錠を使用せず、ドライシロップを使用することとした。体重 20kg 以上 50kg 未満の患者では、錠 2.5mg 又はドライシロップを使用することとし、錠剤の服用が困難な患者では、ドライシロップの使用を選択することとした。また、体重 50kg 以上の患者で錠剤の服用が困難な患者では、細粒分包、OD 錠又はドライシロップの使用を選択することとした。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の国内申請における臨床データパッケージ

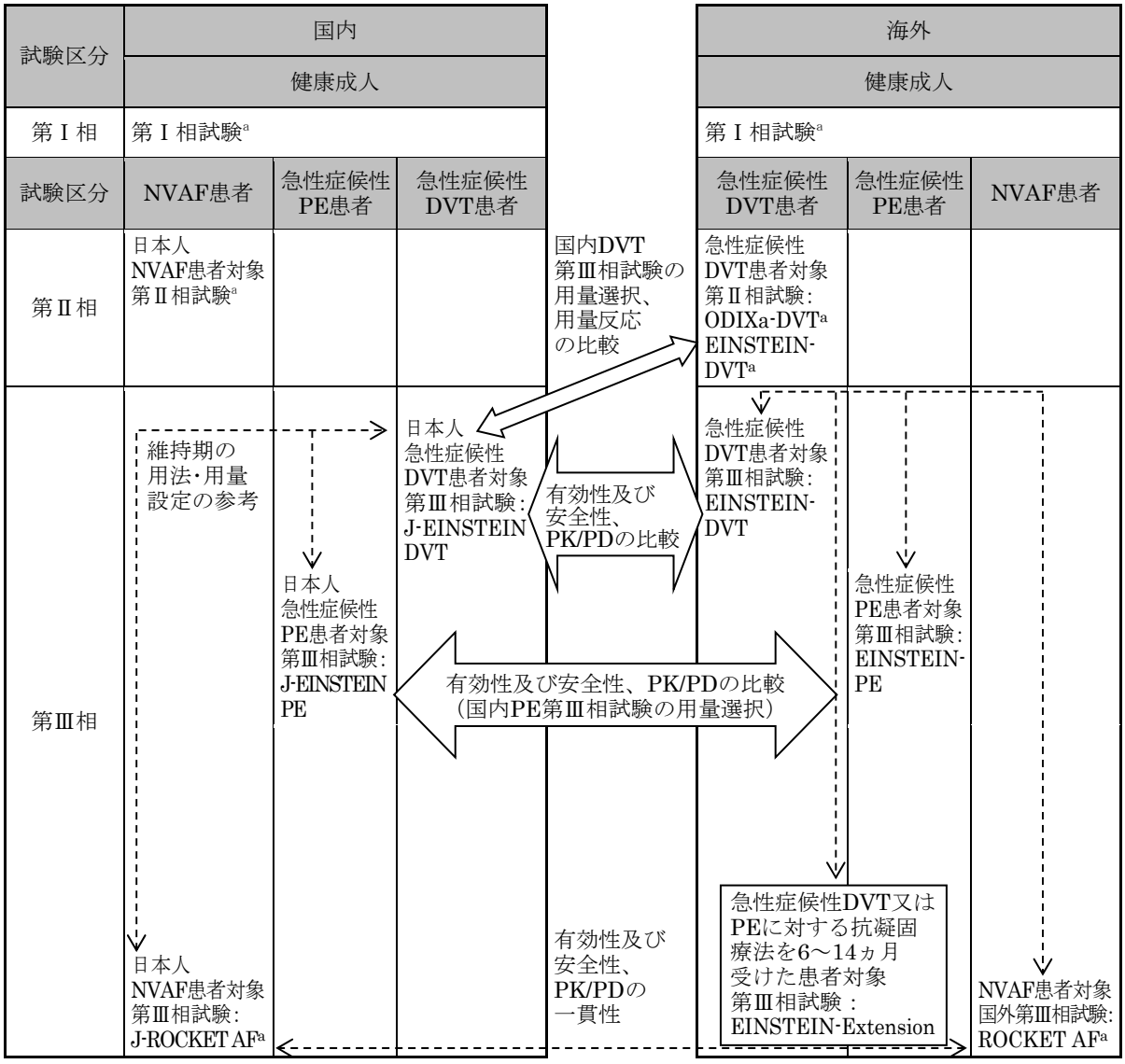
〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する本剤の国内申請における臨床データパッケージ〉

<table>
<tr><td rowspan="2">試験区分</td><td>国内</td><td rowspan="2"></td><td colspan="2">海外</td></tr>
<tr><td>健康成人</td><td colspan="2">健康成人</td></tr>
<tr><td>第Ⅰ相</td><td>第Ⅰ相単回投与試験
第Ⅰ相反復投与試験
臨床薬理単回投与試験
臨床薬理反復投与試験
薬物相互作用試験</td><td>PK/PDの比較</td><td colspan="2">第Ⅰ相単回投与試験
第Ⅰ相反復投与試験
臨床薬理単回投与試験
臨床薬理反復投与試験
薬物相互作用試験</td></tr>
<tr><td>試験区分</td><td>NVAF患者</td><td></td><td>急性症候性DVT患者</td><td>NVAF患者</td></tr>
<tr><td>第Ⅱ相</td><td>日本人NVAF患者対象
第Ⅱ相試験</td><td>PK/PDの比較</td><td>急性症候性DVT患者対象
第Ⅱ相試験：
ODIXa-DVT
EINSTEIN-DVT</td><td>用量設定
根拠</td></tr>
<tr><td>第Ⅲ相</td><td>日本人NVAF患者対象
第Ⅲ相試験：
J-ROCKET AF</td><td colspan="2">有効性及び安全性の比較</td><td>NVAF患者対象
国外第Ⅲ相試験：
ROCKET AF</td></tr>
</table>

NVAF：非弁膜症性心房細動、DVT：深部静脈血栓症、PK：薬物動態、PD：薬力学

Ⅴ．治療に関する項目

〈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関する本剤の国内申請における臨床データパッケージ〉



a：イグザレルト®錠 15mg 及び同錠 10mg 初回承認時（2012年1 月承認）評価済み資料

NVAF：非弁膜症性心房細動、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺血栓塞栓症、PK：薬物動態、PD：薬力学

【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、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の開発プログラムに対する臨床試験（評価資料）

試験区分	試験番号(試験名)	対　象	試験デザイン	概　要
国内第Ⅰ相試験臨床薬理試験	11126	日本人健康成人男性（40 例）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	本剤 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	11127	日本人健康成人男性（30 例）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	本剤 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回 6 日間食後に反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	11325	日本人健康高齢男女（64 例）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	本剤 10、20、30 及び 40mg*を食後に単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討 *予定された 50mg 投与は実施せず
	12026	日本人健康高齢男女（36 例）	非盲検、用量漸増	本剤 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間食後に反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	14883	日本人健康成人男性（36 例）	無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験	ワルファリンから本剤 15mg を 1 日 1 回 4 日間投与に切り替えた際の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性をプラセボ又は本剤単独投与時と比較
国内第Ⅱ相	11390	日本人非弁膜症性心房細動患者（36 例）	多施設共同、非盲検、用量漸増	本剤 10 及び 20mg* 1 日 2 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討 *予定された 30mg 投与は実施せず
	12024	日本人非弁膜症性心房細動患者（100 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 2.5、5 及び 10mg の 1 日 2 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討
	11866	日本人非弁膜症性心房細動患者（102 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 10、15 及び 20mg の 1 日 1 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討
国外第Ⅱ相	11223 (ODIXa-DVT 試験)	外国人急性症候性 DVT 患者（613 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（本剤の用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	本剤 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、40mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の検討、エノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用との比較
	11528 (EINSTEIN-DVT 用量検討試験)	外国人急性症候性 DVT 患者（543 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（本剤の用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	本剤 20、30 及び 40mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の用量-反応関係、有効性及び安全性の検討、ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較
国内第Ⅲ相	12620 (J-ROCKET AF)	日本人非弁膜症性心房細動患者（1280 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 15mg（CLcr:30-49mL/min は 10mg）1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関する用量調節ワルファリンとの比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較
	15960 (J-EINSTEIN PE)	日本人急性症候性 PE 患者（40 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	初期 3 週間は本剤 15mg を 1 日 2 回、その後 15mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関するヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	14568 (J-EINSTEIN DVT)	日本人急性症候性 DVT 患者（60 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（投与開始 3 週間は本剤の用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	初期 3 週間は本剤 10 又は 15mg を 1 日 2 回、その後 15mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関するヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）

CLcr：クレアチニンクリアランス

Ⅴ．治療に関する項目

試験区分	試験番号(試験名)	対　象	試験デザイン	概　要
国外第Ⅲ相	11630 (ROCKET AF)	外国人非弁膜症性心房細動患者（14264 例）	多施設共同無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較	本剤 20mg（CLcr:30-49mL/min は 15mg）1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を用量調節ワルファリンと比較検討
	11702-PE (EINSTEIN-PE)	外国人急性症候性 PE 患者（4833 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較	初期 3 週間は本剤 15mg を 1 日 2 回、その後 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をエノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用と比較検討（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	11702-DVT (EINSTEIN-DVT)	外国人急性症候性 DVT 患者（3449 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較	初期 3 週間は本剤 15mg を 1 日 2 回、その後 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をエノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用と比較検討（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	11899 (EINSTEIN-Extension)	外国人急性症候性 DVT 又は PE に対する抗凝固療法を 6～14 ヵ月受けた患者（1197 例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較	本剤 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検討（予定投与期間 6 又は 12 ヵ月間）

CLcr：クレアチニンクリアランス

注）本邦で承認された成人の用法及び用量は以下のとおりである。

●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
「通常、成人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。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。」

●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。」

●下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
「通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。」

用語解説

国内外第Ⅲ相試験における出血性イベントの定義を以下に示す。

出血性イベントの分類	定　義
重大な出血［国際血栓止血学会（ISTH）基準］	・2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ・2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ・重要な臓器における出血 ・死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	以下に該当する、臨床的に明らかな出血 ・内科的又は外科的処置が必要な出血 ・医師との予定外のコンタクト（受診、電話相談）が必要となった出血 ・治験薬の中断又は中止が必要な出血 ・疼痛や日常生活に対する障害などが生じた出血

【小児】

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の開発プログラムに対する臨床試験

試験区分	試験番号	対　象	試験デザイン	概　要
小児患者を対象とした試験（評価資料）				
国外 第Ⅰ相	12892	VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有する 6 ヵ月以上 18 歳未満の小児（59 例）	多施設共同、非盲検、非対照、単回投与	成人 VTE 患者に本剤 10 又は 20mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を錠剤又は懸濁剤として食後単回投与し、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討
	17992	血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した 2 ヵ月以上 12 歳未満の小児（47 例）	多施設共同、非盲検、単回投与、コホート試験	成人 VTE 患者に本剤 10mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量（体重 3～12kg 未満では 0.4mg/kg）をドライシロップとして、食事中又は食後に単回経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討
国外 第Ⅱ相	14373	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 歳から 18 歳未満の小児（64 例）	多施設共同、非盲検、非対照*	成人 VTE 患者に本剤 20mg1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を錠剤として 1 日 1 回又は懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安定性を検討
国際共同 第Ⅱ相	14374	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 ヵ月から 6 歳未満の小児（46 例）（日本人 1 例を含む）	多施設共同、非盲検、非対照*	成人 VTE 患者に本剤 20mg（日本人では 15mg）1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討
国外 第Ⅰ/Ⅱ相	17618	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の 6 ヵ月未満の小児（10 例）	多施設共同、非盲検、非対照	成人 VTE 患者に本剤 20mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を懸濁剤又はドライシロップとして 1 日 2 回又は 1 日 3 回を 7 日間、食直前又は食直後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討
国際共同 第Ⅲ相	14372	急性 VTE を有する生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児（500 例）（日本人 6 例を含む）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	成人 VTE 患者に本剤 20mg（日本人では 15mg）1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を錠剤又はドライシロップとして 1 日 1～3 回、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、ならびに有効性及び安全性について従来療法と比較検討

健康成人を対象とした生物製剤学試験（参考資料）

試験区分	試験番号	対　象	試験デザイン	概　要
国外 相対的 BA	14022	健康成人男性（17 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	本剤を懸濁剤として 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	16886	健康成人男性（14 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	本剤を懸濁剤と 10mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	17769	健康成人男性（18 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	本剤をドライシロップ、懸濁剤及び錠剤として 10mg を空腹時、並びにドライシロップとして 20mg を食後に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	17861	健康成人男性（16 例）	非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単回投与	本剤を懸濁剤として 10mg を異なる飲水量で単回投与した際の相対的 BA を検討
国外 BE	19365	健康成人男性（30 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	本剤をドライシロップ及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の BE を検討
国内 BE	20152	日本人健康成人男性（44 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	本剤をドライシロップ及び錠剤として 15mg を空腹時に単回経口投与した際の BE を検討
国外 BE	19366	健康成人男性（30 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	本剤をドライシロップ及び錠剤として 20mg を食後に単回経口投与した際の BE を検討

BA：バイオアベイラビリティ試験、BE：生物学的同等性試験

*：従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者数が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中対照群への組入れを中止

注）本邦で承認された小児の用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

国際共同第Ⅲ相試験における出血性イベントの定義を以下に示す。

出血性イベントの分類	定　義
重大な出血 ［国際血栓止血学会（ISTH）基準］	・2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ・2 単位以上に相当する量の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ・重要な臓器における出血 ・死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	「重大な出血」の基準は満たさないが、以下に該当する、臨床的に明らかな出血 ・医学的介入が必要な出血 ・医師との予定外のコンタクト（受診、電話相談）が必要となった出血 ・治験薬の中断が必要な出血 ・疼痛や日常生活に対する障害などが生じた出血

【成人】

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制の開発プログラムに対する臨床試験

試験区分	試験番号（試験名）	対　象	試験デザイン	概　要
評価資料				
国際共同第Ⅲ相	17454（VOYAGER PAD）	下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者（6564 例）（日本人 459 例を含む）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較	本剤 2.5mg 1 日 2 回+アスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与時の有効性及び安全性を、プラセボ+アスピリン 100mg 1 日 1 回投与と比較検討
参考資料				
国外第Ⅱ相	11898（ATLAS ACS-TIMI 46）	外国人 ACS 患者（3462 例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、用量検討	本剤 5、10、15 及び 20mg を 1 日 1 回又は 2.5、5、7.5、10mg を 1 日 2 回 6 ヵ月間投与時の有効性及び安全性の検討
国際共同第Ⅲ相	13194（ATLAS ACS 2-TIMI 51）	ACS 患者（15350 例）（日本人 397 例を含む）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型	本剤 2.5 及び 5mg を 1 日 2 回投与時の有効性及び安全性の検討

注）本邦で承認された成人の用法及び用量は以下のとおりである。

●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

「通常、成人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。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。」

●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。」

●下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

「通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。」

用語解説

国外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験における出血性イベント（TIMI分類）の定義を以下に示す。

TIMI 分類	定　義
大出血	以下を 1 つ以上満たす出血とする。 ・冠動脈バイパス術（CABG）と関連がない出血 －致死的出血（7 日以内に死亡に至った直接の死因となった出血） －頭蓋内出血（gradient-echo 法による磁気共鳴画像法でのみ認められる 10mm 未満の微小出血を除く） －5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下に関連する臨床的に明らかな出血の徴候 ・CABG と関連のある出血

	－致死的出血（直接の死因となった出血） －周術期頭蓋内出血 －出血コントロールのための胸骨切開における切開部の縫合後の再手術 －48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血 －24 時間以内の胸腔チューブの排出量が 2L 超 ※ATLAS プログラムでは、CABG と関連のある出血の基準を除いた。
小出血	3g/dL 以上 5g/dL 未満のヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血（画像診断により確認された出血を含む）の徴候（ヘモグロビン量の情報がない場合、ヘトクリット値の絶対値での 9%以上 15%未満の低下）
臨床的に注意が必要な出血	内科治療、外科治療又は臨床検査が必要な出血で、「大出血」及び「小出血」の判定基準に該当しない出血

【小児】

Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制の開発プログラムに対する臨床試験

試験区分	試験番号(試験名)	対　象	試験デザイン	概　要
小児患者を対象とした試験（評価資料）				
国際共同第Ⅲ相	18226 (UNIVERSE)	Fontan 手術後の機能的単心室症を有する小児患者（2~8 歳） パート A（12 例） パート B（100 例） （日本人 9 例含む[a]）	パート A：非盲検、非対照 パート B：無作為化、非盲検、実薬対照	本剤［成人における 1 日用量 10mg と同程度の曝露量が得られるように体重（7kg 以上 30kg 未満）で調整した用量で、ドライシロップ[b]を 1 日 2 回、経口投与］又はアスピリン（約 5mg/kg を 1 日 1 回、経口投与）を 12 ヵ月間投与した場合の有効性、安全性を群間で比較検討し、併せて本剤の薬力学及び薬物動態を検討

成人を対象とした試験（参考資料）

試験区分	試験番号(試験名)	対　象	試験デザイン	概　要
国外第Ⅲ相	11354 (RECORD 1)	成人 THR 施行患者（4433 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 10mg +エノキサパリンプラセボを 1 日 1 回 35 日間投与する群と、エノキサパリン 40mg +本剤プラセボを 1 日 1 回 36 日間投与する群の有効性及び安全性を比較
	11357 (RECORD 2)	成人 THR 施行患者（2457 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 10mg +エノキサパリンプラセボを 1 日 1 回 35 日間投与する群と、エノキサパリン 40mg +本剤プラセボを 1 日 1 回 13 日間[c]投与する群の有効性及び安全性を比較
	11356 (RECORD 3)	成人 TKR 施行患者（2459 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 10mg +エノキサパリンプラセボを 1 日 1 回 12 日間投与する群と、エノキサパリン 40mg +本剤プラセボを 1 日 1 回 13 日間投与する群の有効性及び安全性を比較
国際共同第Ⅲ相	12839 (MAGELLAN)	成人急性内科疾患入院患者（7998 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較	本剤 10mg +エノキサパリンプラセボを 1 日 1 回 35 日間投与する群と、エノキサパリン 40mg +本剤プラセボを 1 日 1 回 10 日間[c]投与する群の有効性及び安全性を比較
国内第Ⅲ相	14397	日本人成人 THR 施行患者（396 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、用量確認	本剤 5、7.5 又は 10mg 1 日 1 回+エノキサパリンプラセボ 1 日 2 回を 34 又は 35 日間投与する群と、エノキサパリン 20mg 1 日 2 回+本剤プラセボ 1 日 1 回を 6 又は 7 日間[c]投与する群の有効性及び安全性を比較
国内第Ⅲ相	14398	日本人成人 TKR 施行患者（298 例）	多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検、実薬対照、並行群間比較、用量確認	本剤 5、7.5 又は 10mg 1 日 1 回+エノキサパリンプラセボ 1 日 2 回を 11 又は 12 日間投与する群と、エノキサパリン 20mg 1 日 2 回+本剤プラセボ 1 日 1 回を 10 又は 11 日間投与する群の有効性及び安全性を比較

a 日本人被験者はパート B から参加した。
b リバーロキサバンドライシロップは水で懸濁して調製した（1mg/mL）。
c エノキサパリン投与後、リバーロキサバンのプラセボのみを第 35 日まで投与した。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

用語解説

国際共同第Ⅲ相試験における出血性イベントの定義を以下に示す。

出血性イベントの分類	定　義
重大な出血 ［国際血栓止血学会（ISTH）基準］	・2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ・成人において 2 単位以上に相当する量の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ・重要な臓器における出血 ・死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	「重大な出血」の基準は満たさないが、以下に該当する、臨床的に明らかな出血 ・医学的介入が必要な出血 ・医師との予定外のコンタクト（受診、電話相談）が必要となった出血 ・治験薬の中断が必要な出血 ・疼痛や日常生活に対する障害などが生じた出血
軽微な出血	・「重大な出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の基準を満たさないその他の臨床的に明らかな出血

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

【成人】

国内第Ⅰ相試験（試験番号 11126）[6)]

日本人健康成人男子 40 例に本剤 5、10、20 及び 40mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群で 2 例（出血時間延長）、20mg 群で 2 例（出血時間延長、白血球数減少）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

国外第Ⅰ相試験（試験番号 12361：外国人データ）[7)]

健康成人男子 24 例に本剤 2.5、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 24 例中 2 例（8%）に 3 件に報告され、5mg 群で 2 例（注射部位血腫、リパーゼ増加）、10mg 群で 1 例（注射部位血腫）に認められた。5mg 群の 1 例（注射部位血腫）のみ中等度で、その他は軽度であった。重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

【小児】

①国外第Ⅰ相試験（試験番号 12892：外国人データ）[8)]

VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有すると考えられる生後 6 ヵ月～18 歳未満の小児 59 例に、成人 VTE 患者に本剤 10 又は 20mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を、6 歳～18 歳未満は錠剤、6 ヵ月～12 歳未満は懸濁剤として、食後に単回経口投与した。

その結果、血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT のベースライン比との関係は、年齢層、投与量及び剤形にかかわらず、成人の参照集団の範囲内にあった。

有害事象は 16 例に発現し、このうち本剤と関連のある有害事象は 4 例（腹部不快感、アレルギー性皮膚炎、消化不良、蕁麻疹）に認められた。アレルギー性皮膚炎のみ中等度で、その他は軽度であった。「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

②国外第Ⅰ相試験（試験番号17992：外国人データ）[9)]

血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した生後 2 ヵ月～12 歳未満の小児 47 例に、成人 VTE 患者に本剤 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量、又は体重 3～12kg 未満に約 0.4mg/kg をドライシロップとして、食事中又は食後に単回経口投与した。

その結果、血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT のベースライン比の関係は、成人の参照集団の範囲内であった。

有害事象は 9 例（19.1%）に発現し、このうち本剤と関連のある有害事象は 3 例（活性化部分トロンボプラスチン時間延長、発疹、及び血管穿刺部位内出血）で認められたが、すべて軽度であり、いずれも消失した。「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

2) 反復投与試験

【成人】

国内第Ⅰ相試験（試験番号11127）[10)]

日本人健康成人男子 30 例に本剤 10、20 及び 30mg 又はプラセボを 1 日 2 回 6 日間反復経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 10mg 群で 2 例（出血時間延長）、30mg 群で 3 例（出血時間延長、鼻血、腹痛）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

注）本邦で承認された成人に対する用法及び用量は以下のとおりである。

●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

「通常、成人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。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。」

●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。」

なお、小児の用法及び用量は、「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

●下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

「通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。」

＜参考＞健康成人における QTc 間隔に対する影響

QT/QTc 評価試験[11]（Through QT 試験）（外国人データ）

国外第 I 相試験において、健康成人男女 54 例（各 27 例）を対象に、本剤 15mg 又は 45mg、プラセボ並びにモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）を単回投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施し、本剤の QTc 間隔（Fridericia 法の補正式を使用：$QTcF=QT/RR^{1/3}$）への影響を検討した。投与 3 時間後の本剤 45mg 群とプラセボ群との QTcF 間隔の最小二乗平均値の差は－1.03msec［95%信頼区間：－3.47～1.42msec］であり、本剤が QTcF に影響を及ぼさないことが示唆された。モキシフロキサシン（陽性対照）群では、平均値の差は 9.77msec［95%信頼区間：7.39～12.15msec］であった。

(3) 用量反応探索試験

〈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〉

【成人】

1）国内第Ⅱ相試験

①試験番号 11390 [12)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 36 例を対象に、本剤 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験を実施した。その結果、Step 2（20mg、1 日 2 回）において 11 例中 5 例（45.5%）に出血事象が発現し、投与中止となったことから、日本人非弁膜症性心房細動患者に対し、本剤 20mg、1 日 2 回投与以上の用量での検討は適切でないと判断された。

②試験番号 12024 [13)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 100 例を対象に、本剤 2.5、5 及び 10mg を 1 日 2 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討することを目的として、ワルファリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血が本剤 5mg 群で 26 例中 1 例（3.8%）、10mg 群で 24 例中 2 例（8.3%）に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。

出血事象の発現頻度

	リバーロキサバン(1 日 2 回)			ワルファリン (n=26)
	2.5mg (n=24)	5mg (n=26)	10mg (n=24)	
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
軽微な出血	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (11.5)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 7 日目まで）　n (%)

③試験番号11866 [14)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 102 例を対象に、本剤 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討することを目的として、ワルファリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血が本剤 10mg 群で 26 例中 1 例（3.8%）、20mg 群で 24 例中 1 例（4.2%）に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。

出血事象の発現頻度

	リバーロキサバン(1 日 1 回)			ワルファリン (n=27)
	10mg (n=26)	15mg (n=25)	20mg (n=24)	
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
軽微な出血	1 (3.8)	4 (16.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 7 日目まで）　n (%)

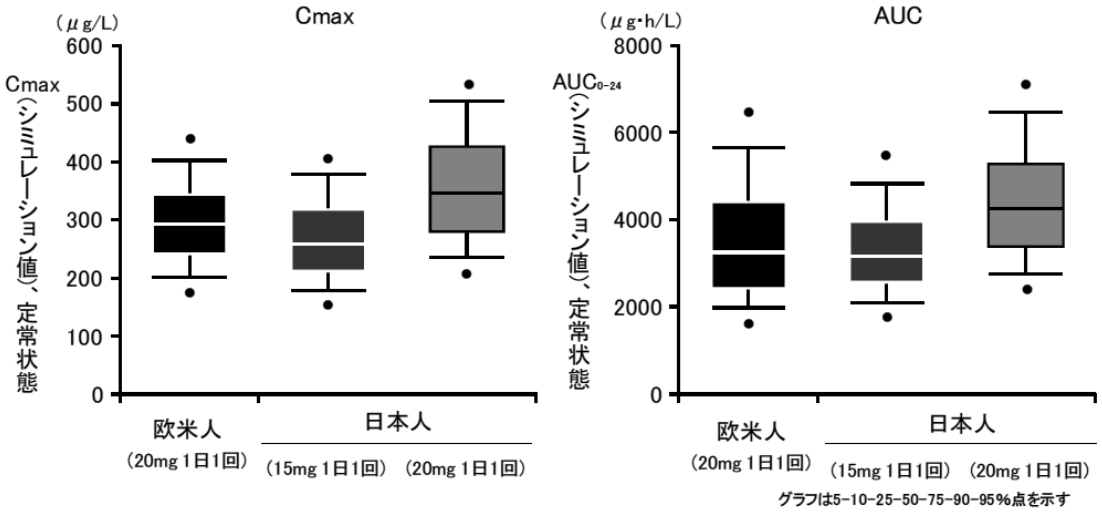
以上の成績から、本剤の 1 日用量としては 20mg までが安全性及び忍容性の点で適切な範囲と考えられた。

2) 国内外第Ⅱ相 PK/PD 解析 [15)~17)]

国外では、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ODIXa-DVT [15)] 及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験 [16)]）の結果を参考に、有効性及び安全性の点から、国外第Ⅲ相試験における用法及び用量として、本剤 20mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 15mg）1 日 1 回が設定された。

国内では、国内第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データと、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データに基づき、日本人並びに欧米人の非弁膜症性心房細動患者に本剤を 1 日 1 回投与した際のシミュレーションを行い、曝露量の比較を行った。その結果、国外での用法及び用量となる 20mg 1 日 1 回を投与した際、日本人非弁膜症性心房細動患者の一部では、欧米人患者と比べ曝露量が高くなる可能性が示唆され、15mg 1 日 1 回を投与した際にほぼ同程度の曝露量を示すと考えられた [17)]。

国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション



〈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〉

【成人】

1）国外第Ⅱ相試験

①ODIXa-DVT試験（試験番号 11223：外国人データ）[15)]

18 歳以上の急性症候性近位 DVT 患者 613 例を対象に、本剤 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、並びに 40mg を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的パラメータを検討することを目的として、国外従来療法〔エノキサパリンナトリウム皮下投与及びビタミン K 拮抗薬経口投与の併用〕を対照とした前向き、多施設共同、無作為化、非盲検（本剤の用量群間は盲検化）、並行群間比較試験を実施した。有効性主要評価項目［治験薬投与 3 週間後の奏効例（CCUS スコア*がベースライン時から 4 点以上改善した症例）］の割合は、本剤 10mg（1 日 2 回）群 53.0%、20mg（1 日 2 回）群 59.2%、30mg（1 日 2 回）群 56.9%、40mg（1 日 1 回）群 43.8%、従来療法群 45.9%であった。

治験薬投与 3 週間後の奏効例の症例数（割合）

リバーロキサバン (1 日 2 回)			リバーロキサバン (1 日 1 回)	従来療法 (n=109)
10mg (n=100)	20mg (n=98)	30mg (n=109)	40mg (n=112)	
53 (53.0%)	58 (59.2%)	62 (56.9%)	49 (43.8%)	50 (45.9%)

プロトコール適合集団

* CCUS（complete compression ultrasound）スコア：完全圧迫超音波検査により、血栓がみられる静脈の各部位ごとに点数化した。腓腹静脈（腓骨静脈、後脛骨静脈）1 点、膝窩静脈 2 点、大腿静脈 4 点（大伏在静脈 2 点）、骨盤静脈 8 点。4 点以上の改善を認めた症例を奏効例と判定した。

安全性主要評価項目（重大な出血）は、本剤 10mg（1 日 2 回）群で 1.7%、20mg（1 日 2 回）群で 1.7%、30mg（1 日 2 回）群で 3.3%、40mg（1 日 1 回）群で 1.7%であり、従来療法群には認められなかった。

安全性主要評価項目の発現例数（発現割合）

リバーロキサバン (1 日 2 回)			リバーロキサバン (1 日 1 回)	従来療法 (n=126)
10mg (n=119)	20mg (n=117)	30mg (n=121)	40mg (n=121)	
2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)

安全性解析対象集団/治療薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

②EINSTEIN-DVT 用量検討試験（試験番号 11528：外国人データ）[16)]

18 歳以上の急性症候性 DVT 患者 543 例を対象に、本剤 20、30mg 及び 40mg を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した際の有効性、安全性及び用量-反応関係を検討することを目的として、従来療法〔ヘパリン皮下投与及びビタミン K 拮抗薬経口投与の併用〕を対照とした前向き多施設共同無作為化非盲検（用量群間は二重盲検）並行群間比較試験を実施した。有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発、VTE 関連死、又は血栓像の悪化）の発症割合は、本剤 20mg 群 6.1%、30mg 群 5.4%、40mg 群 6.6%、従来療法群 9.9%であった。

有効性主要評価項目の発症例数（発症割合）

リバーロキサバン（1 日 1 回）			従来療法 (n=101)
20mg (n=115)	30mg (n=112)	40mg (n=121)	
7 (6.1%)	6 (5.4%)	8 (6.6%)	10 (9.9%)

プロトコール適合集団
血栓像の悪化：完全圧迫超音波検査により大腿静脈並びに膝窩静脈を測定し、ベースライン時より血栓が 4mm 以上増大した場合、又は肺血流スキャンにより肺小葉スコアが 25%を超えて減少した場合、又は静脈血栓塞栓性イベントが認められた場合

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）は、本剤 20mg 群で 5.9%、30mg 群で 6.0%、40mg 群で 2.2%、従来療法群で 8.8%に認められた。

安全性主要評価項目の発現例数（発現割合）

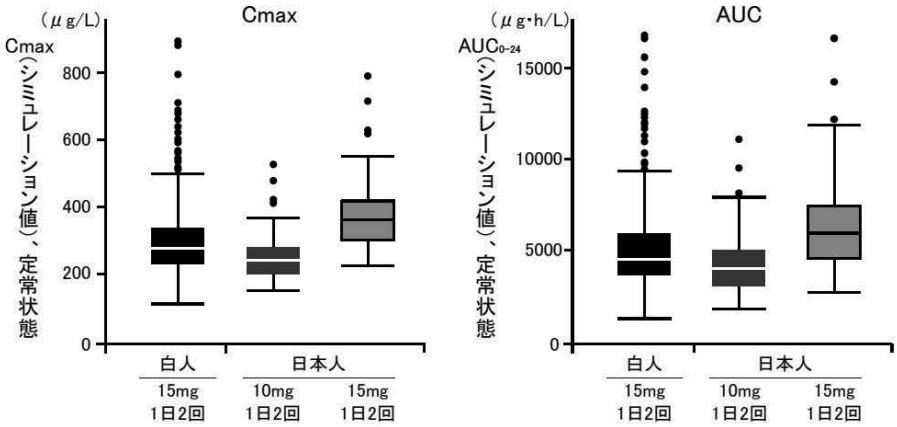
リバーロキサバン（1 日 1 回）			従来療法 (n=137)
20mg (n=135)	30mg (n=134)	40mg (n=136)	
8 (5.9%)	8 (6.0%)	3 (2.2%)	12 (8.8%)

安全性解析対象集団/治療薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

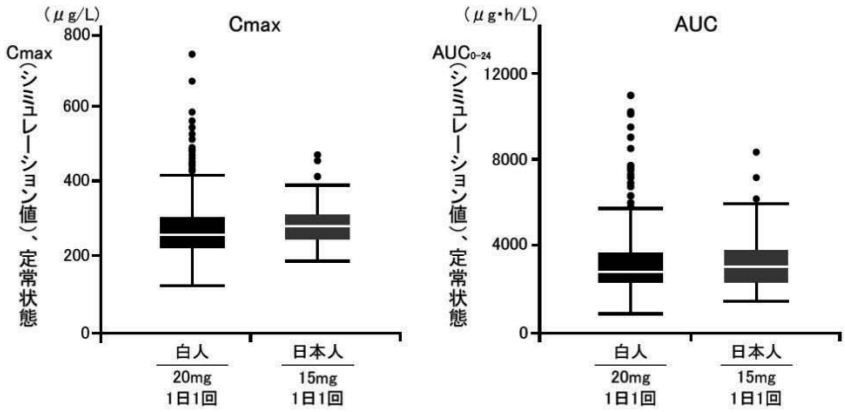
2）国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相 PK/PD 解析 [18)]

国外では、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ODIXa-DVT 及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験）の結果を参考に、有効性及び安全性の点から、国外第Ⅲ相試験における用法及び用量として、初期 3 週間は本剤 15mg 1 日 2 回、その後は 20mg 1 日 1 回が設定された。国内では、国内第Ⅲ相試験から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データと国外第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データに基づき、日本人並びに白人の VTE 患者に本剤を 1 日 2 回及び 1 日 1 回投与した際のシミュレーションを行い、曝露量の比較を行った。その結果、白人患者における 15mg 1 日 2 回投与に比べ、日本人患者における曝露量は 10mg 1 日 2 回では若干低く、15mg 1 日 2 回では若干高くなるものと推測された。一方、白人患者に対して本剤 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に対して本剤 15mg 1 日 1 回投与した場合の本剤の曝露量は日本人と白人でほぼ同程度の曝露量を示すと考えられた。

国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション（1 日 2 回投与）



国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション（1 日 1 回投与）



〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

【小児】

1）国外第Ⅱ相試験（試験番号 14373：外国人データ）[19)]

症候性又は無症候性 VTE 患者で、少なくとも 2 ヵ月（カテーテル関連血栓症では少なくとも 6 週間）の抗凝固療法を受けている 6 歳～18 歳未満の小児 64 例を対象に、本剤の安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。なお、本試験は従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中従来療法群の組入れを中止したため、従来療法群の結果は参考情報として扱った。

成人 VTE 患者に本剤 20mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を、錠剤として 1 日 1 回又は懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与した。

主目的は安全性主要評価項目の「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」とし、副次目的として有効性評価項目の「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合を評価した。

有効性について、本剤を投与された 43 例 [a)]に「症候性 VTE の再発」の発現は認められなかった。また、30 日間の投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった 33 例に、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。

有効性評価項目

	事象発現例数（発現割合%）					
	本剤群			従来療法群		
	全体集団 (n=43 [a)])	12 歳以上 18 歳未満 (n=11)	6 歳以上 12 歳未満 (n=32 [a)])	全体集団 (n=20)	12 歳以上 18 歳未満 (n=13)	6 歳以上 12 歳未満 (n=7)
症候性 VTE の再発 [b)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 [c)]	n=33	n=7	n=26	n=10	n=4	n=6
正常化	9 (27.3)	3 (42.9)	6 (23.1)	3 (30.0)	2 (50.0)	1 (16.7)
改善	21 (63.6)	4 (57.1)	17 (65.4)	4 (40.0)	0 (0)	4 (66.7)
変化なし	3 (9.1)	0 (0)	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30.0)	2 (50.0)	1 (16.7)

a) 治験薬投与開始前に同意撤回した 1 例を除く被験者を解析対象とした
b) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
c) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性について、本剤を投与された 43 例に「重大な出血」の発現は認めなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は本剤群で 4 例（月経過多 3 例、歯肉出血 1 例）に認められ、従来療法群では認められなかった。

有害事象は、本剤群で 62.8%（27/43 例）、従来療法群 50.0%（10/20 例）に認められ、本剤群における主な事象の内訳は、頭痛 7 例（16.3%）、月経過多 4 例（9.3%）、腹痛、嘔吐、疲労、鼻咽頭炎がそれぞれ 3 例（7.0%）等であった。死亡や投与中止に至った有害事象は認めなかった。

注）本邦で承認された小児の用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

2）国際共同第Ⅱ相試験（試験番号 14374）[20)]

症候性又は無症候性 VTE 患者で、少なくとも 2 ヵ月（カテーテル関連血栓症では少なくとも 6 週間）の抗凝固療法を受けている 6 ヵ月～6 歳未満の小児 46 例を対象に、本剤の安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。なお、本試験は従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中従来療法群の組入れを中止したため、従来療法群の結果は参考情報として扱った。

成人 VTE 患者における本剤 20mg 1 日 1 回（日本人では 15mg 1 日 1 回）投与時の曝露量が得られるよう体重で調整した用量を、懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与した。

主目的は安全性主要評価項目の「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」とし、副次目的として有効性評価項目の「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合について評価した。

有効性について、本剤を投与された 40 例に「症候性 VTE の再発」の発現は認められなかった。また、30 日間の投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった 33 例に、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。

有効性評価項目

	事象発現例数（発現割合%）			
	本剤群			従来療法群
	全体集団 (40 例)	2 歳以上 6 歳未満 (25 例)	6 カ月以上 2 歳未満 (15 例)	2 歳以上 6 歳未満 (6 例)
症候性 VTE の再発 a)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 b)	(n=33)	(n=22)	(n=11)	(n=5)
正常化	10 (30.3)	6 (27.3)	4 (36.4)	1 (20.0)
改善	19 (57.6)	15 (68.2)	4 (36.4)	3 (60.0)
変化なし	4 (12.1)	1 (4.5)	3 (27.3)	1 (20.0)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
b) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性について、本剤を投与された 40 例に「重大な出血」の発現は認めなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は本剤群では認めず、従来療法群で 1 例（直腸出血）に認められた。

有害事象は、本剤群で 62.5%（25/40 例）、従来療法群 66.7%（4/6 例）に認められ、本剤群における主な事象の内訳は、発熱 5 例（12.5%）、ウイルス性上気道感染 3 例（7.5%）等であった。死亡や投与中止に至った有害事象は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

なお、本試験では日本人 1 例（6 ヵ月以上 2 歳未満）が本剤群に割り付けられたが、「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。有害事象として上気道感染及びうっ血性心不全が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

注）本邦で承認された小児の用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

3）国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号 17618：外国人データ）[21)]

症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症患者で、少なくとも 5 日間の抗凝固療法を受けている 6 ヵ月未満の小児 10 例を対象に、本剤の安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

成人 VTE 患者における本剤 20mg 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用量を、懸濁剤又はドライシロップとして 1 日 2 回又は 1 日 3 回を 7 日間、食時直前又は食事開始後早期に経口投与した。

有効性評価項目（症候性 VTE の再発及び画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）について、本剤を投与された 10 例には認められなかった。

有効性評価項目（症候性VTEの再発及び画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）の詳細

	事象発現例数（発現割合%）	
	1 日 2 回投与群 (n=5)	1 日 3 回投与群 (n=5)
症候性 VTE の再発 a)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 b)	n=5	n=4
正常化	4 (80.0)	1 (25.0)
改善	1 (20.0)	2 (50.0)
変化なし	0 (0)	1 (25.0)
悪化	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)

a) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
b) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性主要評価項目（「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」）については認められなかった。有害事象は 2 例（嘔吐、心房血栓症）に認めたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡や投与中止に至った有害事象は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした用量反応探索試験は実施していない。

参考）

国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454／VOYAGER PAD）[2)]における本剤の用法及び用量の設定においては、先行して実施された ACS 後の患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898／ATLAS ACS-TIMI 46）[4)]を参照とした。また、日本人 PAD 患者における用法・用量の設定には、ACS 患者での母集団薬物動態及び薬力学シミュレーションを参照としたことから、本剤の適応症ではないが参考として試験及び解析の概要を示す。

1）国外第Ⅱ相試験 ATLAS ACS-TIMI 46（試験 11898：外国人データ）[4),22)]

発症後間もないACS患者3,462例を対象に、アスピリン（75～100mg/日）単剤又はアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬2剤併用療法にリバーロキサバンを6ヵ月間上乗せ投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増、用量検討試験を実施した。リバーロキサバンは1日用量として5、10、15及び20mgを1日1回又は1日2回投与とした。

有効性主要評価項目（全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術を必要とする重度の再発性心筋虚血の複合）に関して、リバーロキサバンの1日用量5mg及び10mgより発現リスク低減の傾向がみられ、さらに1日1回投与に比べ、1日2回投与でより良好であった。

有効性主要評価項目*

1 日用量 (mg)	発現例数/症例数 (%)			ハザード比 [95%信頼区間]	
	リバーロキサバン		プラセボ	1 日 1 回 vs プラセボ	1 日 2 回 vs プラセボ
	1 日 1 回	1 日 2 回			
5	14/155 (9.0)	9/153 (5.9)	83/1160 (7.2)	1.00 [0.56-1.78]	0.61 [0.30-1.22]
10	29/529 (5.5)	26/527 (4.9)		0.80 [0.52-1.21]	0.71 [0.46-1.11]
15	16/178 (9.0)	11/178 (6.2)		1.67 [0.95-2.94]	1.20 [0.62-2.31]
20	16/304 (5.3)	20/307 (6.5)		0.70 [0.41-1.19]	0.86 [0.53-1.41]

*：全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術を必要とする重度の再発性心筋虚血の複合
ITT解析対象集団/治験薬投与期間及び追跡調査終了まで
解析方法：チエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無により層別したCox比例ハザードモデル

安全性主要評価項目［臨床的に意味のある出血（TIMI分類の大出血、小出血又は臨床的に注意が必要な出血の複合）］の発現割合は、1 日の投与回数との関連性は認められず、患者層にかかわらず1 日用量の増加に伴い出血リスクが増加した。

安全性主要評価項目*

1 日用量 (mg)	発現例数/症例数 (%)			ハザード比［95%信頼区間］	
	リバーロキサバン		プラセボ群	1 日 1 回 vs プラセボ	1 日 2 回 vs プラセボ
	1 日 1 回	1 日 2 回			
5	11/155 (7.1)	6/152 (3.9)	36/1153 (3.1)	3.10 [1.56-6.14]	1.68 [0.70-4.01]
10	55/527 (10.4)	54/519 (10.4)		3.44 [2.26-5.24]	3.40 [2.23-5.18]
15	22/178 (12.4)	21/175 (12.0)		3.59 [2.09-6.18]	3.50 [2.02-6.06]
20	48/301 (15.9)	41/302 (13.6)		5.54 [3.59-8.53]	4.71 [3.01-7.37]

*：臨床的に意味のある出血（TIMI 分類の大出血、小出血又は臨床的に注意が必要な出血の複合）
安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）
解析方法：チエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無により層別したCox比例ハザードモデル

2）国内外第Ⅱ相試験の PK/PD パラメータによる推定 [23)]

PAD 患者を対象に本剤の PK/PD モデルを検討したデータはない。そのため、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）及び ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）から得られた母集団 PK 及び PD モデルに基づくシミュレーションにより、日本人非弁膜症性心房細動患者及び外国人 ACS 患者に本剤 1 日 2 回投与した際の定常状態時における PK/PD パラメータを推定することで、日本人 PAD 患者に本剤を投与した際の PK/PD を推定した。
その結果、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を投与した場合の外国人患者に対する日本人患者の曝露量の比は、$AUC_{\tau,ss}$ で 1.37 倍、$C_{max,ss}$ で 1.25 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.51 倍であり、外国人患者に比べて日本人患者で曝露量が高くなる可能性が示唆された。一方、PD パラメータである $PT_{max,ss}$ の比は 1.03 倍であり、その差は 0.39 秒で大きな差は認められなかった。

注）本邦で承認されたリバーロキサバン錠 2.5mg における効能又は効果は「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」である。

1 日 2 回投与時の定常状態時における薬物動態パラメータ（シミュレーションに基づく推定値）

投与量	$AUC_{\tau,ss}$ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$C_{trough,ss}$ (μg/L)	$PT_{max,ss}$ (s)
日本人　2.5mg×2 回	534.05/1.42	58.93/1.39	26.63/1.59	15.92/1.10
外国人　2.5mg×2 回	389.31/1.42	47.07/1.39	17.59/1.59	15.53/1.10

$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔 τ あたりの AUC、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血中濃度、$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ濃度、$PT_{max,ss}$：定常状態における PT の最大値
幾何平均値/幾何標準偏差

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
【小児】
Fontan 手術後の小児患者を対象とした用量反応探索試験は実施していない。

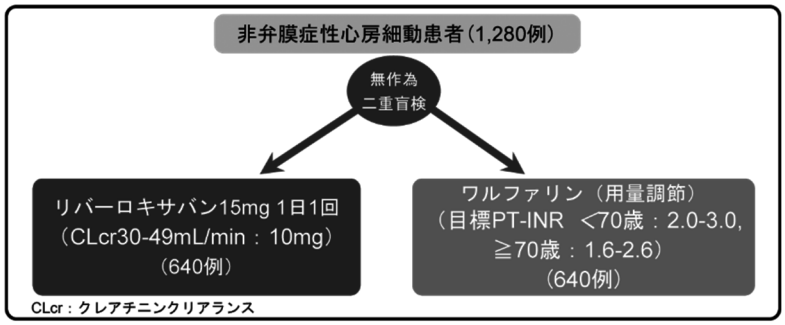
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

【成人】

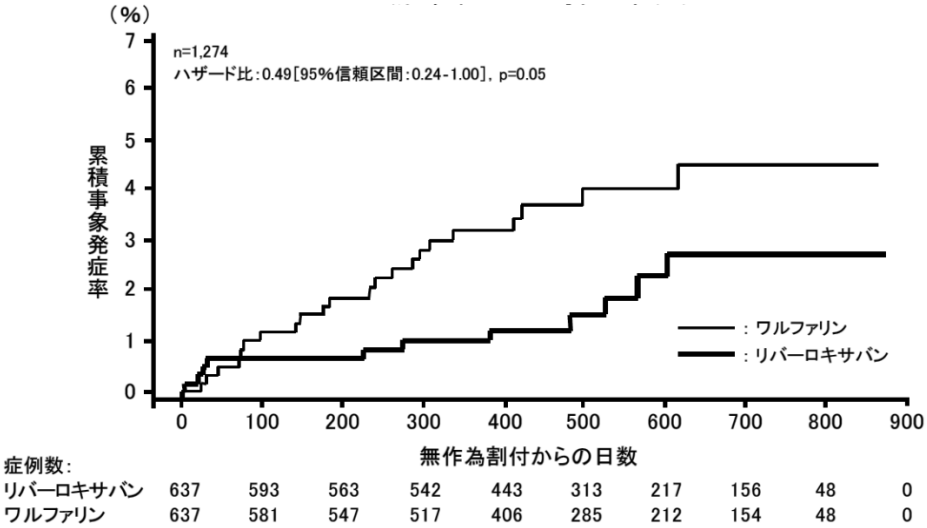
1. 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 J-ROCKET AF：非劣性試験（試験 12620）[24)]

試験名	J-ROCKET AF
試験デザイン	前向き、多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検実薬対照並行群間比較試験
対象	日本人の非弁膜症性心房細動患者 1280 例（心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病のうち 2 つ以上のリスクを有する、又は虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作（TIA）/全身性塞栓症の既往を有する患者）
目的	安全性におけるリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証すること（有効性の検証には十分な検出力を有していなかったが、有効性についても評価）
方法	 ・リバーロキサバン 15mg（クレアチニンクリアランス 30-49mL/min の患者には 10mg）及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン（目標 PT-INR：70 歳未満は 2.0-3.0、70 歳以上は 1.6-2.6）及びリバーロキサバンプラセボを 1 日 1 回投与し、最長 31 ヵ月間観察した。
主な選択基準	脳卒中又は全身性塞栓症の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者
主な除外基準	1. 血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症、人工心臓弁を有する者 2. 可逆性の疾患（例：甲状腺機能亢進症、肺塞栓症、最近の手術、心筋梗塞など）による一過性心房細動であるもの。 3. 心房粘液腫あるいは左心室血栓を合併しているもの。 4. クレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault の式により算出）が 30mL/min 未満のもの。
有効性 評価項目	【主要評価項目】 ・脳卒中又は全身性塞栓症 【副次評価項目】 ・脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の個々のイベント ・重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（modified Rankin Scale：3～5 点） ・全死亡
安全性主要 評価項目	重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 498.9 日、ワルファリン群 481.1 日
解析計画	安全性主要評価項目について、安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性［非劣性マージン 2.0、両側有意水準 0.05、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］を検証した。有効性主要評価項目について、プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いて投与群間の比較を行った。主要評価項目の各構成要素についても同様の解析を行った。さらに、本試験における有効性及び安全性成績を ROCKET AF と比較検討することで、日本人への外挿可能性を評価した。事前に計画されたサブグループ解析として、年齢、腎機能、糖尿病、心不全の有無などのリスク因子別に解析を行った。

【有効性】

有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の発症率は本剤群 1.26%/年、ワルファリン群 2.61%/年であった（ハザード比 0.49［95%信頼区間：0.24-1.00］，p=0.05）。有効性評価項目のうち、両群ともに脳卒中の発症が最も多く、本剤群 10 例、ワルファリン群 21 例であった（ハザード比 0.46［95%信頼区間：0.22-0.98］，p=0.044）。脳卒中の病型別では、本剤群では、ワルファリン群に比べて虚血性脳卒中（脳梗塞）の発症が少なく（それぞれ 7 例及び 17 例、ハザード比 0.40［95%信頼区間：0.17-0.96］，p=0.040）、出血性脳卒中は同程度であった（それぞれ 3 例及び 4 例、ハザード比 0.73［95%信頼区間：0.16-3.25］）。

有効性主要評価項目の累積発症率（脳卒中又は全身性塞栓症）



プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性評価項目の詳細

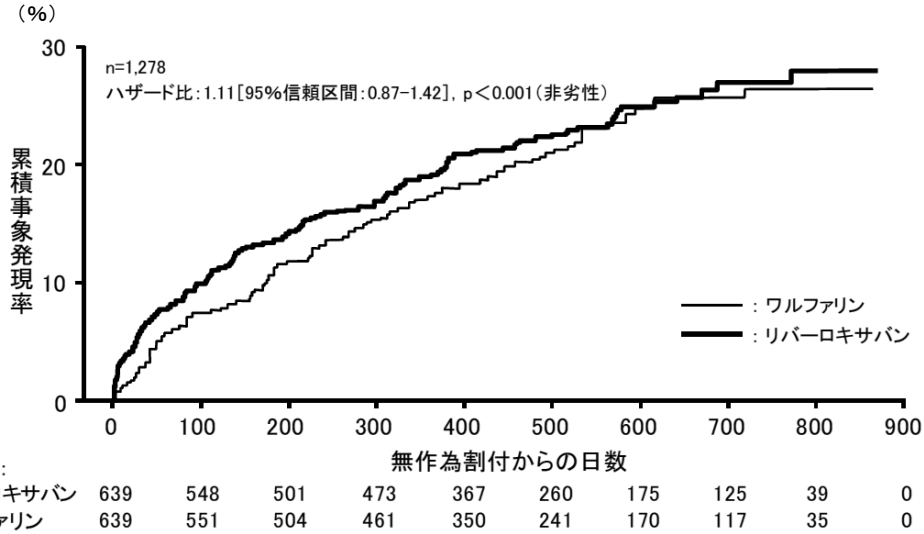
	事象発症例数 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=637)	ワルファリン (n=637)	
有効性主要評価項目	11 (1.26)	22 (2.61)	0.49 [0.24- 1.00]
有効性副次評価項目 1 [1)]	16 (1.83)	24 (2.85)	0.65 [0.34- 1.22]
有効性副次評価項目 2 [2)]	19 (2.18)	25 (2.97)	0.74 [0.41- 1.34]
有効性副次評価項目			
脳卒中	10 (1.15)	21 (2.49)	0.46 [0.22- 0.98]*
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 [0.16- 3.25]
虚血性脳卒中（脳梗塞）	7 (0.80)	17 (2.02)	0.40 [0.17- 0.96]*
全身性塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 [0.06-15.85]
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.93 [0.30-28.16]
心血管死	6 (0.69)	2 (0.24)	2.97 [0.60-14.70]
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（mRS:3-5）	5 (0.57)	10 (1.19)	0.48 [0.16- 1.40]
全死亡	7 (0.80)	5 (0.59)	1.37 [0.43- 4.31]

プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）*p＜0.05
1) 脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死
2) 脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率は、本剤群 18.04%/年、ワルファリン群 16.42%/年であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比 1.11［95%信頼区間：0.87-1.42］，非劣性マージン 2.0，p＜0.001）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現率はそれぞれ 3.00%/年及び 3.59%/年であった（ハザード比 0.85［95%信頼区間：0.50-1.43］）。

安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）



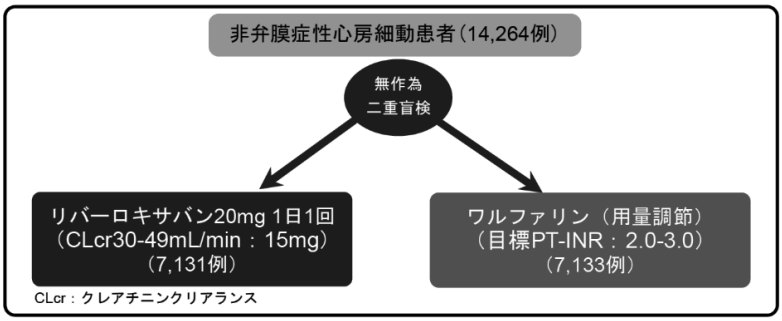
安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=639)	ワルファリン (n=639)	
安全性主要評価項目	138 (18.04)	124 (16.42)	1.11 [0.87-1.42]
重大な出血	26 (3.00)	30 (3.59)	0.85 [0.50-1.43]
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	13 (1.49)	17 (2.03)	0.74 [0.36-1.53]
2 単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.46)	6 (0.71)	0.65 [0.18-2.30]
重要な臓器における出血	13 (1.49)	13 (1.54)	0.98 [0.45-2.11]
死因となった出血	1 (0.11)	3 (0.35)	0.33 [0.03-3.14]
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119 (15.42)	99 (12.99)	1.20 [0.92-1.56]

安全性解析対象集団/治験薬投与下
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

2. 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 ROCKET AF：非劣性試験（試験 11630）（外国人データ）[25)]

試験名	ROCKET AF
試験デザイン	前向き、多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検実薬対照イベント主導型並行群間比較試験
対象	非弁膜症性心房細動患者 14264 例（心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病のうち 2 つ以上のリスクを有する、又は虚血性脳卒中/TIA/全身性塞栓症の既往を有する患者）
目的	有効性におけるリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証すること
方法	 ・リバーロキサバン 20mg（クレアチニンクリアランス 30-49mL/min の患者には 15mg）及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン（目標 PT-INR：2.0-3.0）及びリバーロキサバンプラセボを 1 日 1 回投与し、最長 42 ヵ月間観察した。
主な選択基準	脳卒中又は全身性塞栓症の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者
主な除外基準	1. 血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症、人工心臓弁を有する者 2. 可逆性の疾患（例：甲状腺機能亢進症、肺塞栓症、最近の手術、心筋梗塞など）による一過性心房細動であるもの。 3. 心房粘液腫あるいは左心室血栓を合併しているもの。 4. クレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault の式により算出）が 30mL/min 未満のもの。
有効性 評価項目	【主要評価項目】 ・脳卒中又は全身性塞栓症 【副次評価項目】 ・脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死 ・個々のイベント ・重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（modified Rankin Scale：3～5 点） ・全死亡
安全性主要 評価項目	重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日
解析計画	有効性主要評価項目について、プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性［非劣性マージン 1.46、片側有意水準 0.025、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］が検証された場合、次の順序で閉検定手順を実施し、優越性を検証した［両側有意水準 0.05、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］。①有効性主要評価項目、②有効性副次評価項目 1（脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死）、③有効性副次評価項目 2（脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死）、④全死亡（ここまでは安全性解析対象集団/治験薬投与下で実施）、⑤全死亡（ITT 解析対象集団/全試験期間）。 安全性は、安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いて投与群間の比較を行った。 事前に計画されたサブグループ解析として、年齢、腎機能、体重、糖尿病、心不全の有無などのリスク因子別に解析を行った。

【有効性】

有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の発症率は、本剤群 1.7%/年、ワルファリン群 2.2%/年であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比 0.79［95%信頼区間：0.66-0.96］，非劣性マージン 1.46，p＜0.001）。

非劣性が検証されたことから、優越性について、事前に規定した安全性解析対象集団/治験薬投与下での有効性主要評価項目の発症について解析した。その結果、事象発症率は、本剤群 1.7%/年、ワルファリン群 2.2%/年であり、有意な差が認められた（ハザード比 0.79［95%信頼区間：0.65-0.95］，優越性 p=0.02）。

なお、補足的有効性解析として、ITT 集団について感度分析を行ったところ、有効性主要評価項目の発症率は、本剤群 2.1%/年、ワルファリン群 2.4%/年であり（ハザード比 0.88［95%信頼区間：0.75-1.03］）、ワルファリン群に対する非劣性が示されたが（p＜0.001）、優越性は認められなかった（p=0.12）。

この理由として、治験薬投与中止後における有効性主要評価項目の発症が、ワルファリン群に比べ本剤群で多く、優越性における統計学的有意性が維持されなかったためと考えられた。

有効性主要評価項目（全試験期間を通じた解析）

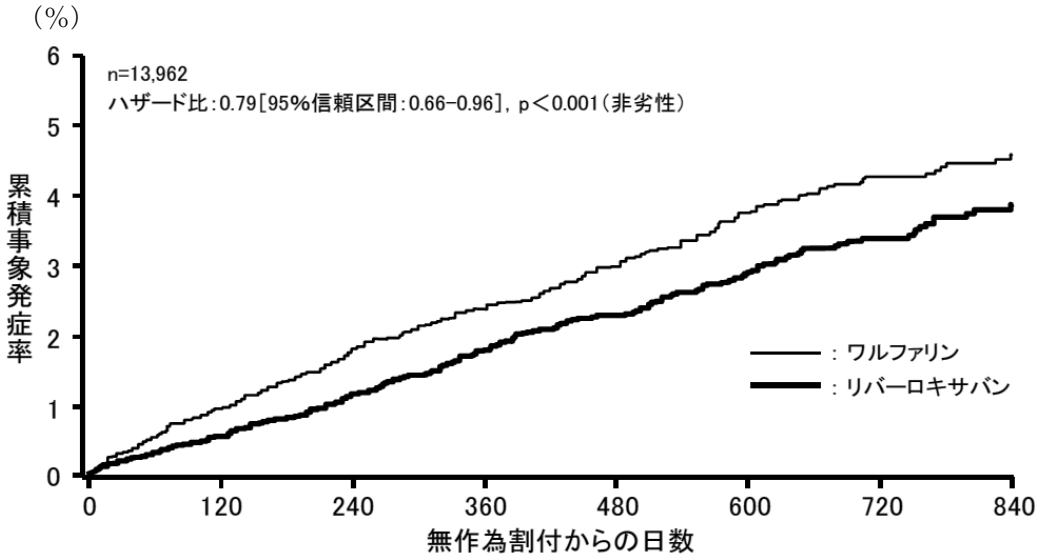
	事象発症率 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値	
	リバーロキサバン	ワルファリン		非劣性	優越性
プロトコール適合集団 治験薬投与下	1.7 (188/6958)	2.2 (241/7004)	0.79 [0.66-0.96]	＜0.001	
安全性解析対象集団 治験薬投与下	1.7 (189/7061)	2.2 (243/7082)	0.79 [0.65-0.95]		0.02
ITT 集団 全試験期間	2.1 (269/7081)	2.4 (306/7090)	0.88 [0.75-1.03]	＜0.001	0.12
ITT 集団 治療薬投与下	1.7 (188)	2.2 (240)	0.79 [0.66-0.96]		0.02
ITT 集団 治験薬投与中止後	4.7 (81)	4.3 (66)	1.10 [0.79-1.52]		0.58

(　)内は事象発症例数/症例数又は事象発症例数を示す

Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）。なお、ITT 集団における治験薬投与下及び中止後は post hoc 解析

p 値は非劣性：片側検定、優越性：両側検定

有効性主要評価項目の累積発症率
（脳卒中又は全身性塞栓症）



症例数：								
リバーロキサバン	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
ワルファリン	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538

プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性評価項目の詳細

	事象発症例数 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
	リバーロキサバン (n=7061)	ワルファリン (n=7082)		
有効性副次評価項目 1 [1)]	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 [0.74-0.99]	0.034
有効性副次評価項目 2 [2)]	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 [0.74-0.96]	0.010
有効性副次評価項目				
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 [0.70-1.03]	0.092
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)	0.59 [0.37-0.93]	0.024
虚血性脳卒中（脳梗塞）	149 (1.34)	161 (1.42)	0.94 [0.75-1.17]	0.581
全身性塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 [0.09-0.61]	0.003
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)	0.81 [0.63-1.06]	0.121
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)	0.89 [0.73-1.10]	0.289
全死亡	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 [0.70-1.02]	0.073

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）
p 値は両側検定
1) 脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死
2) 脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率は、本剤群 14.9%/年、ワルファリン群 14.5%/年であった（ハザード比 1.03［95%信頼区間：0.96-1.11］）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血のうち、2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血の発現率は、本剤群 2.8%/年、ワルファリン群 2.3%/年（ハザード比 1.22［95%信頼区間：1.03-1.44］）、2 単位以上の輸血が必要な出血は、それぞれ 1.6%/年、1.3%/年（ハザード比 1.25［95%信頼区間：1.01-1.55］）であった。一方、頭蓋内出血は本剤群で 0.5%/年、ワルファリン群で 0.7%/年（ハザード比 0.67［95%信頼区間：0.47-0.93］）、死因となった出血は、それぞれ 0.2%/年、0.5%/年（ハザード比 0.50［95%信頼区間：0.31-0.79］）であった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
	リバーロキサバン (n=7111)	ワルファリン (n=7125)		
安全性主要評価項目	1475 (14.9)	1449 (14.5)	1.03 [0.96-1.11]	0.44
重大な出血	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 [0.90-1.20]	0.58
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 [1.03-1.44]	0.02
2 単位以上の輸血が必要な出血	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 [1.01-1.55]	0.04
重要な臓器における出血	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 [0.53-0.91]	0.007
頭蓋内出血	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 [0.47-0.93]	0.02
死因となった出血	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 [0.31-0.79]	0.003
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1185 (11.8)	1151 (11.4)	1.04 [0.96-1.13]	0.35

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）
p 値は両側検定

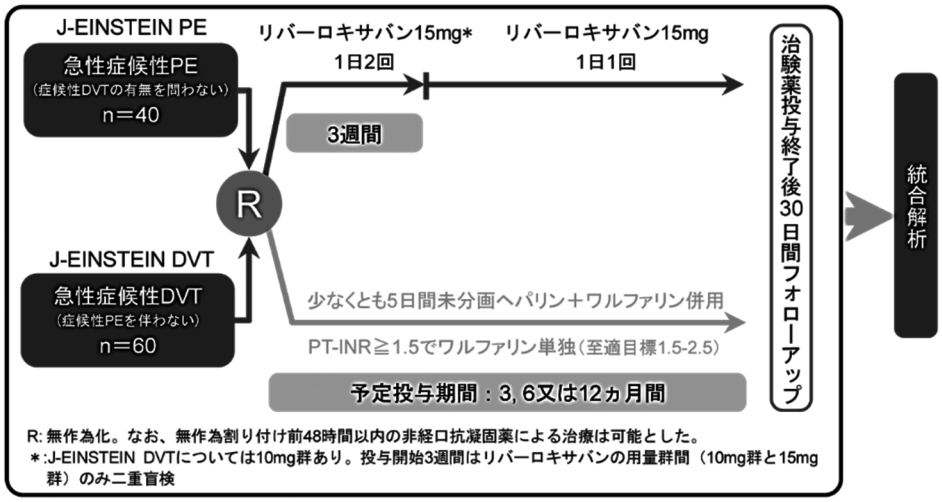
以上、国内第Ⅲ相試験で得られた成績を、国外第Ⅲ相試験の成績と比較したところ、両試験の成績は有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目について同様であり、その他の有効性及び安全性の成績においても一貫性が示された。

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
本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人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。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。」である。

〈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〉

【成人】

1. 国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 J-EINSTEIN PE 及び DVT[26)~28)]

試験名	J-EINSTEIN PE（試験 15960）	J-EINSTEIN DVT（試験 14568）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検（J-EINSTEIN DVT の投与開始 3 週間はリバーロキサバン用量群間のみ二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験	
対象	日本人の急性症候性 PE 患者（症候性 DVT の有無を問わない）40 例	日本人の急性症候性 DVT 患者（症候性 PE を伴わない）60 例
目的	日本人の急性症候性 PE 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を未分画ヘパリン/ワルファリンと比較検討すること	日本人の急性症候性 DVT 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を未分画ヘパリン/ワルファリンと比較検討すること
方法	 ・リバーロキサバン群は、初期 3 週間はリバーロキサバン（J-EINSTEIN PE：15mg、J-EINSTEIN DVT：10* 又は 15mg）を 1 日 2 回、その後は 15mg を 1 日 1 回食後経口投与とした。 ・未分画ヘパリン/ワルファリン群は、少なくとも初期 5 日間は未分画ヘパリン〔aPTT が正常対照の 1.5 - 2.5 倍で用量調節〕を静脈内投与し、ワルファリンカリウム経口投与との併用下で PT-INR が 2 回連続で 1.5 以上となった後、ワルファリンカリウム単独投与（目標 PT-INR：1.5-2.5）とした。 ・予定投与期間は、個々の患者のリスク評価及び出血の可能性に基づき、無作為割付時に医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月間とされた。 ・投与終了後 30 日間をフォローアップ期間とした。 * 10mg 1 日 2 回群は、15mg 1 日 2 回投与の安全性を確認する目的で設定された。	
主な選択基準	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの	症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの
主な除外基準	・現在の PE/DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、血栓溶解剤による治療を受けている ・PE/DVT 以外のビタミン K 拮抗薬の適応がある ・無作為割付前 48 時間を超える治療用量のヘパリン（低分子量ヘパリンを含む） ・フォンダパリヌクスの投与 ・無作為割付前 2 回以上のビタミン K 拮抗薬投与 ・クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満 ・臨床的に問題となる肝障害（急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変など）又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超える	

有効性 評価項目	【主要評価項目】 症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的及び致死的）の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕 【副次評価項目】 ・治験薬投与開始 22 日目の血栓退縮効果* ・治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化 ・治験薬予定投与期間中の症候性 VTE 又は無症候性の血栓像の悪化の複合 * VTE 患者での画像診断に基づく血栓退縮については、メタアナリシスや臨床試験において、症候性 VTE の再発と相関することが示されている。	
安全性主要 評価項目	重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照	
平均投与期間	リバーロキサバン群 204.7 日、 未分画ヘパリン/ワルファリン群 213.0 日	リバーロキサバン 10/15 群 191.8 日、 15/15 群 186.8 日、 未分画ヘパリン/ワルファリン群 192.1 日
解析計画	事前に両試験データの統合解析を行うことが規定されていた。有効性及び安全性主要評価項目に対して、イベント発現割合の点推定値と 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また両群間の発現頻度の差についても点推定値及び 95%信頼区間を算出した。	

（ｉ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN PE 及び DVT〕の統合解析 [28)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までに本剤 15/15 群の DVT 患者 1 例（1.8%）に認められ、本剤 10/15 群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。

有効性主要評価項目

〔J-EINSTEIN PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発症例数 (%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=23)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=55)	全用量 (n=78)	
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	1 (1.8)*	1 (1.3)	0 (0.0)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）

* 症候性 VTE の再発は、J-EINSTEIN DVT 試験の 15/15 群において 25 例中 1 例（4.0%）に認められ、J-EINSTEIN PE 試験の 15/15 群 30 例中には認められなかった。

また、有効性副次評価項目に関連する血栓の評価において、治験薬投与開始第 22 日目に血栓消失が認められた症例の割合は、本剤 10/15 群で 17.4%、本剤 15/15 群で 30.8%、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 15.8%であり、予定投与期間終了時では、本剤 10/15 群で 50.0%、本剤 15/15 群で 66.7%、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 31.6%であった。

有効性副次評価項目（治験薬投与開始 22 日目の血栓退縮効果及び治験薬投与開始 22 日目の血栓退縮効果治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化）

〔J-EINSTEIN PE 及び DVT の統合データ〕

	症例数 (%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回	全用量	
投与開始 22 日目	(n=23)	(n=52)	(n=75)	(n=19)
改善（血栓消失含む）	18 (78.3)	45 (86.5)	63 (84.0)	17 (89.5)
血栓消失	4 (17.4)	16 (30.8)	20 (26.7)	3 (15.8)
変化なし	4 (17.4)	5 (9.6)	9 (12.0)	2 (10.5)
悪化	1 (4.3)	2 (3.8)	3 (4.0)	0 (0.0)
予定投与期間終了時	(n=20)	(n=51)	(n=71)	(n=19)
改善（血栓消失含む）	20 (100.0)	48 (94.1)	68 (95.8)	17 (89.5)
血栓消失	10 (50.0)	34 (66.7)	44 (62.0)	6 (31.6)
変化なし	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.8)	1 (5.3)
悪化	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.4)	1 (5.3)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）
圧迫超音波検査（CUS）及びスパイラル CT スキャン（sCT）結果の統合評価：
「血栓消失」：下肢及び肺のいずれにも血栓を認めない
「改善」：下肢・肺いずれも改善、又はいずれかが改善し他方の悪化なし
「変化なし」：下肢・肺いずれも変化なし
「悪化」：下肢・肺いずれかが悪化

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤 10/15 群で 13.6%、本剤 15/15 群で 5.5%、未分画ヘパリン/ワルファリン群では 5.3%であった。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、本剤群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

安全性主要評価項目の詳細

〔J-EINSTEIN PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発現例数 (%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=19)
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=22)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=55)	全用量 (n=77)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (5.3)
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (5.3)
上部消化管出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (4.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0 (0.0)
肉眼的血尿	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (5.3)
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (4.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0 (0.0)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「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。」である。

（ⅱ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN PE〕[26)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までに本剤群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

有効性主要評価項目

	事象発症例数 (%)	
	リバーロキサバン(n=30)	未分画ヘパリン/ワルファリン(n=7)
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	0

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）は、本剤群 30 例中 1 例（3.3%）に認められた。未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。

安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、本剤群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)	
	リバーロキサバン (n=30)	未分画ヘパリン/ワルファリン (n=7)
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	1 (3.3)	0
重大な出血	0 (0.0)	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1 (3.3)	0
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (3.3)	0

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「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。」である。

（ⅲ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN DVT〕[27)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までに本剤 15/15 群で 1 例（4.0%）に認められ、本剤 10/15 群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。

有効性主要評価項目

	事象発症例数 (%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=12)
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=23)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=25)	全用量 (n=48)	
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）は、本剤 10/15 群で 3 例（13.6%）、15/15 群で 2 例（8.0%）、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 1 例（8.3%）に認められた。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、本剤群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

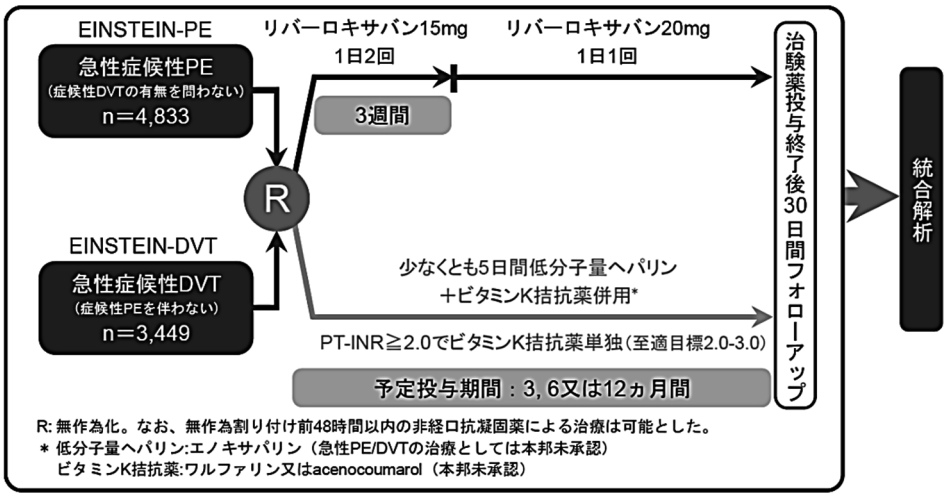
安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=12)
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=22)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=25)	全用量 (n=47)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	2 (8.0)	5 (10.6)	1 (8.3)
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	2 (8.0)	5 (10.6)	1 (8.3)
上部消化管出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (4.5)	1 (4.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
肉眼的血尿	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「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。」である。

2. 国外第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 EINSTEIN-PE 及び DVT：非劣性試験（外国人データ）[29)~31)]

試験名	EINSTEIN-PE（試験 11702-PE）	EINSTEIN-DVT（試験 11702-DVT）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証試験	
対象	急性症候性 PE 患者（症候性 DVT の有無を問わない）4833 例	急性症候性 DVT 患者（症候性 PE を伴わない）3449 例
目的	急性症候性 PE 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬と比較検討すること	急性症候性 DVT 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を低分子量ヘパリン/ ビタミン K 拮抗薬と比較検討すること
方法	 ・リバーロキサバン群は、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回、その後は 20mg を 1 日 1 回食後経口投与とした。 ・低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬（VKA）群は、少なくとも初期 5 日間はエノキサパリンナトリウム 1mg/kg を 1 日 2 回皮下投与し、ビタミン K 拮抗薬経口投与との併用下で PT-INR が 2 回連続で 2.0 以上となった後、ビタミン K 拮抗薬単独投与（目標 PT-INR：2.0-3.0）とした。 ・予定投与期間は、個々の患者のリスク評価及び出血の可能性に基づき、無作為割付時に医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月間とされた。	
主な選択基準	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの	症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの
主な除外基準	・現在の PE/DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、血栓溶解剤による治療を受けている ・PE/DVT 以外のビタミン K 拮抗薬の適応がある ・無作為割付前 48 時間を超える治療用量のヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）/フォンダパリヌクスの投与 ・無作為割付前 2 回以上のビタミン K 拮抗薬投与 ・クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満 ・臨床的に問題となる肝障害（急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変など）又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超える	

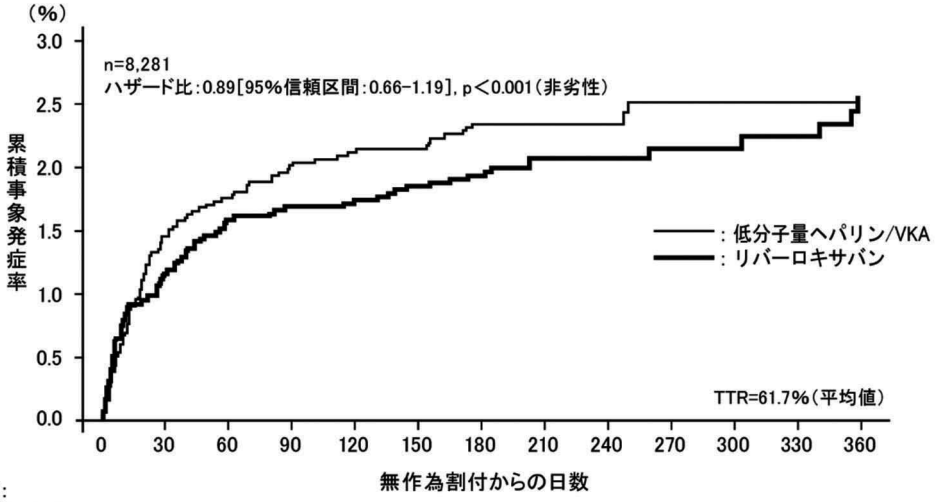
有効性主要評価項目	症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的及び致死的）の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕	
安全性主要評価項目	重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照	
副次評価項目	・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕又は全死亡の複合 ・有効性主要評価項目の各構成要素又は重大な出血の複合 ・有効性主要評価項目の各構成要素、重大な出血、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合 ・重大な出血* ・重大ではないが臨床的に問題となる出血* ・全死亡 ・心血管事象（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症） ・臨床検査値 *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照	
平均投与期間	リバーロキサバン群 216.9 日 低分子量ヘパリン/ VKA 群 214.9 日	リバーロキサバン群 194.4 日 低分子量ヘパリン/ VKA 群 188.2 日
解析計画	事前に両試験データの統合解析を行うことが規定されていた。有効性の解析は事前に規定された ITT 解析対象集団/予定投与期間、安全性の解析は事前に規定された安全性解析対象集団/治験薬投与下でのデータに基づき実施した。有効性主要評価項目について、リバーロキサバンの低分子量ヘパリン/ VKA に対する非劣性［非劣性マージン 1.75、片側有意水準 0.025、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）］を検証した。有効性主要評価項目の非劣性が検証された場合、有効性主要評価項目の優越性を検証した。さらに、有効性主要評価項目の非劣性が検証された場合、次の順序で閉検定手順を実施し、優越性を検証した［両側有意水準 0.05、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）およびインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）］。①安全性主要評価項目、②重大な出血。 事前に規定したサブグループ解析として、年齢、体重、腎機能、Fragile（年齢＞75 歳、CLcr＜50mL/min、体重＜50kg のいずれかに該当）、がんなどのリスク因子、無作為化前の非経口抗凝固薬の使用別に解析した。	

（ｉ）国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-PE 及び DVT：非劣性試験〕の統合解析（外国人データ）[31)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、本剤群 2.1%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 2.3%であり、急性症候性 VTE（症候性 DVT あるいは症候性 PE）患者における有効性について、本剤の低分子量ヘパリン/ VKA に対する非劣性が検証された（ハザード比 0.89［95%信頼区間：0.66-1.19］，非劣性マージン 1.75；p＜0.001）。優越性は検証されなかった。

有効性主要評価項目の累積発症率（症候性 VTE の再発）
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕



症例数：													
リバーロキサバン	4,150	4,018	3,969	3,924	3,604	3,579	3,283	1,237	1,163	1,148	1,102	1,034	938
低分子量ヘパリン/VKA	4,131	3,932	3,876	3,826	3,523	3,504	3,236	1,215	1,149	1,109	1,071	1,019	939

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

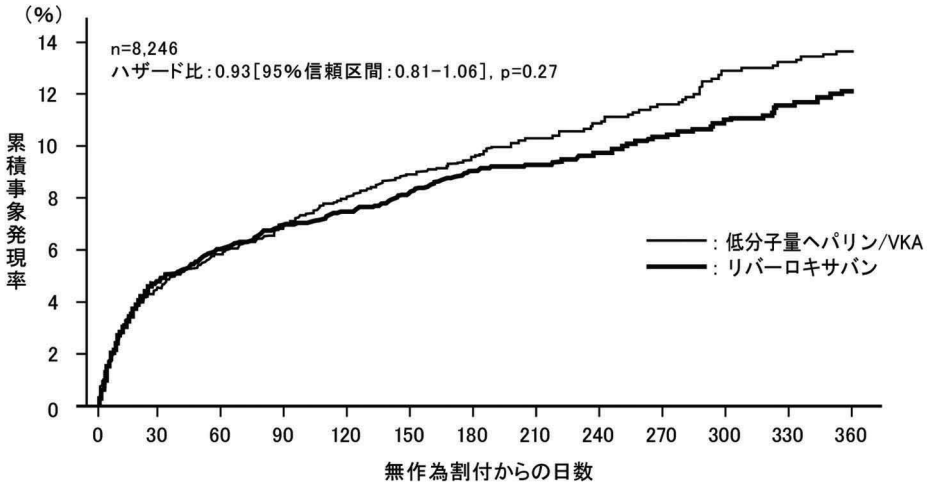
	事象発症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4150)	低分子量ヘパリン / VKA (n=4131)	
症候性 VTE の再発	86 (2.1)	95 (2.3)	0.89 [0.66-1.19]
症候性 PE	43 (1.0)	38 (0.9)	—
PE（死亡）*	15 (0.4)	13 (0.3)	—
症候性 DVT	32 (0.8)	45 (1.1)	—
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）
* 致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤群 9.4%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 10.0%で、優越性は検証されなかった（ハザード比 0.93［95%信頼区間：0.81-1.06］，p=0.27）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、本剤群 1.0%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 1.7%であった（ハザード比 0.54［95%信頼区間：0.37-0.79］）。

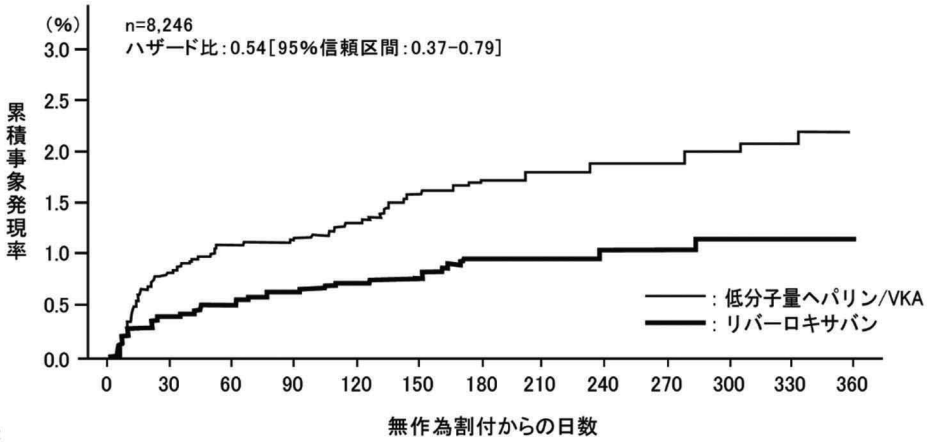
安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕



症例数：													
リバーロキサバン	4,130	3,768	3,671	3,406	3,270	3,210	1,928	1,051	1,009	936	878	853	453
低分子量ヘパリン/VKA	4,116	3,738	3,618	3,330	3,186	3,125	1,711	1,025	981	907	857	823	369

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕



症例数：													
リバーロキサバン	4,130	3,921	3,862	3,611	3,479	3,433	2,074	1,135	1,095	1,025	969	947	499
低分子量ヘパリン/VKA	4,116	3,868	3,784	3,525	3,394	3,348	1,835	1,109	1,065	990	950	916	409

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の詳細
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発現例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4130)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=4116)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	388 (9.4)	412 (10.0)	0.93 [0.81-1.06]
重大な出血	40 (1.0)	72 (1.7)	0.54 [0.37-0.79]
死因となった出血	3 (＜0.1)	8 (0.2)	—
頭蓋内	2 (＜0.1)	4 (＜0.1)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
重要な臓器における出血	10 (0.2)	27 (0.7)	—
頭蓋内	3 (＜0.1)	9 (0.2)	—
後腹膜	1 (＜0.1)	7 (0.2)	—
眼内	3 (＜0.1)	3 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	4 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは2単位以上の輸血が必要な出血	27 (0.7)	37 (0.9)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	357 (8.6)	357 (8.7)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

●患者背景別主要評価項目

【有効性主要評価項目】

Fragile*における有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、本剤群 2.7%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 3.8%であった（ハザード比 0.68［95%信頼区間：0.39-1.18］）。

Fragile*における有効性主要評価項目
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発症例数/症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4150)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=4131)	
Fragile*	21/791 (2.7)	30/782 (3.8)	0.68 [0.39-1.18]
年齢＞75 歳	15/656 (2.3)	23/627 (3.7)	—
CLcr＜50mL/min	11/332 (3.3)	11/322 (3.4)	—
体重＜50kg	3/42 (7.1)	2/66 (3.0)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
* 年齢＞75 歳、CLcr＜50mL/min、体重＜50kg のいずれかに該当
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

【安全性主要評価項目】

Fragile*における安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤群 12.3%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 14.0%であった（ハザード比 0.85［95%信頼区間：0.64-1.11］）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、本剤群 1.3%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 4.5%であった（ハザード比 0.27［95%信頼区間：0.13-0.54］）。

Fragile*における安全性主要評価項目の詳細

〔EINSTEIN-PE 及びDVT の統合データ〕

	事象発現例数/症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4130)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=4116)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血			
Fragile*	97/788 (12.3)	109/779 (14.0)	0.85 [0.64-1.11]
年齢＞75 歳	77/655 (11.8)	87/624 (13.9)	—
CLcr＜50mL/min	39/329 (11.9)	44/320 (13.8)	—
体重＜50kg	7/42 (16.7)	11/65 (16.9)	—
重大な出血			
Fragile*	10/788 (1.3)	35/779 (4.5)	0.27 [0.13-0.54]
年齢＞75 歳	8/655 (1.2)	28/624 (4.5)	—
CLcr＜50mL/min	3/329 (0.9)	13/320 (4.1)	—
体重＜50kg	0/42 (0.0)	3/65 (4.6)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

* 年齢＞75 歳、CLcr＜50mL/min、体重＜50kg のいずれかに該当

解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

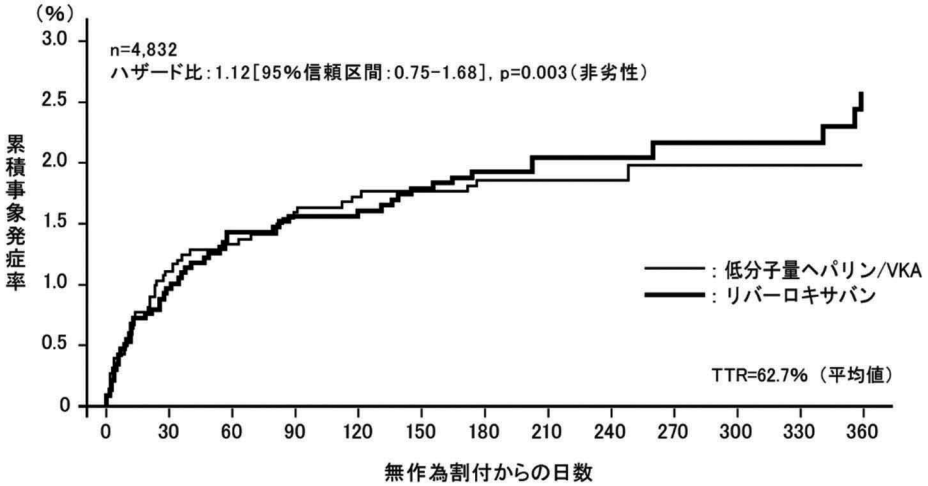
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

（ⅱ） 国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-PE：非劣性試験〕（外国人データ）[29)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、本剤群 2.1%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 1.8%であり、本剤の低分子量ヘパリン/ VKA に対する非劣性が検証された（ハザード比 1.12［95%信頼区間：0.75-1.68］，非劣性マージン 2.0，p=0.003）。優越性は検証されなかった。

有効性主要評価項目の累積発症率
〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



症例数：													
リバーロキサバン	2,419	2,350	2,321	2,303	2,180	2,167	2,063	837	794	785	757	725	672
低分子量ヘパリン/VKA	2,413	2,316	2,295	2,273	2,155	2,146	2,050	835	787	772	746	722	675

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細

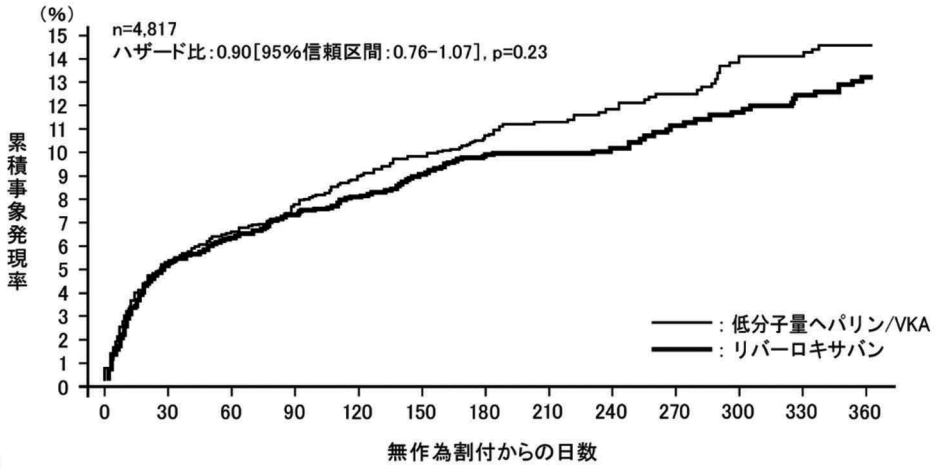
	事象発症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=2419)	低分子量ヘパリン / VKA (n=2413)	
症候性 VTE の再発	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 [0.75-1.68]
症候性 PE	23 (1.0)	20 (0.8)	—
PE（死亡）*	11 (0.5)	7 (0.3)	—
症候性 DVT	18 (0.7)	17 (0.7)	—
症候性 PE 及び DVT の併発	0 (0.0)	2 (＜0.1)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）
* 致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤群 10.3%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 11.4%で、優越性は検証されなかった（ハザード比 0.90［95%信頼区間：0.76-1.07］，p=0.23）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、本剤群 1.1%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 2.2%であった（ハザード比 0.49［95%信頼区間：0.31-0.79］）。

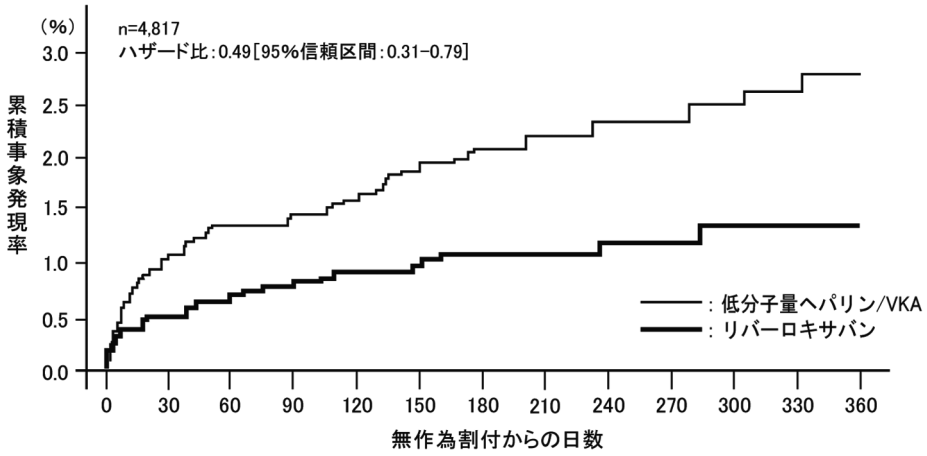
安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）



症例数:													
リバーロキサバン	2,412	2,183	2,133	2,024	1,953	1,913	1,211	696	671	632	600	588	313
低分子量ヘパリン/VKA	2,405	2,184	2,115	1,990	1,923	1,887	1,092	687	660	620	589	574	251

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）



症例数:													
リバーロキサバン	2,412	2,281	2,248	2,156	2,091	2,063	1,317	761	735	700	669	659	350
低分子量ヘパリン/VKA	2,405	2,270	2,224	2,116	2,063	2,036	1,176	746	719	680	658	642	278

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=2412)	低分子量ヘパリン/VKA (n=2405)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	249 (10.3)	274 (11.4)	0.90 [0.76-1.07]
重大な出血	26 (1.1)	52 (2.2)	0.49 [0.31-0.79]
死因となった出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)	—
頭蓋内	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
重要な臓器における出血	7 (0.3)	26 (1.1)	—
頭蓋内	1 (＜0.1)	10 (0.4)	—
後腹膜	1 (＜0.1)	7 (0.3)	—
眼内	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
心臓周囲	0 (0.0)	2 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	3 (0.1)	—
副腎	1 (＜0.1)	0 (0.0)	—
肺	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	—
腹部	1 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは2単位以上の輸血が必要な出血	17 (0.7)	26 (1.1)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	228 (9.5)	235 (9.8)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

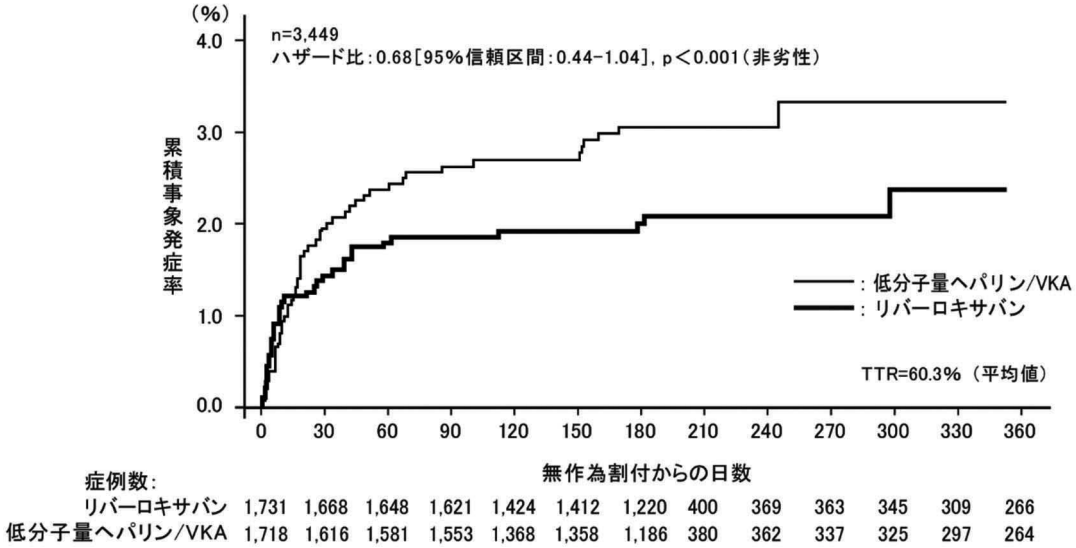
注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

（ⅲ）国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-DVT：非劣性試験〕（外国人データ）[30)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、本剤群 2.1%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 3.0%であり、本剤の低分子量ヘパリン/ VKA に対する非劣性が検証された（ハザード比 0.68［95%信頼区間：0.44-1.04］，非劣性マージン 2.0；p＜0.001）。優越性は検証されなかった。

有効性主要評価項目の累積発症率
〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）

解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細

	事象発症例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=1731)	低分子量ヘパリン / VKA (n=1718)	
症候性 VTE の再発	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 [0.44-1.04]
症候性 PE	20 (1.2)	18 (1.0)	—
PE （死亡）*	4 (0.2)	6 (0.3)	—
症候性 DVT	14 (0.8)	28 (1.6)	—
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (＜0.1)	0 (0.0)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）

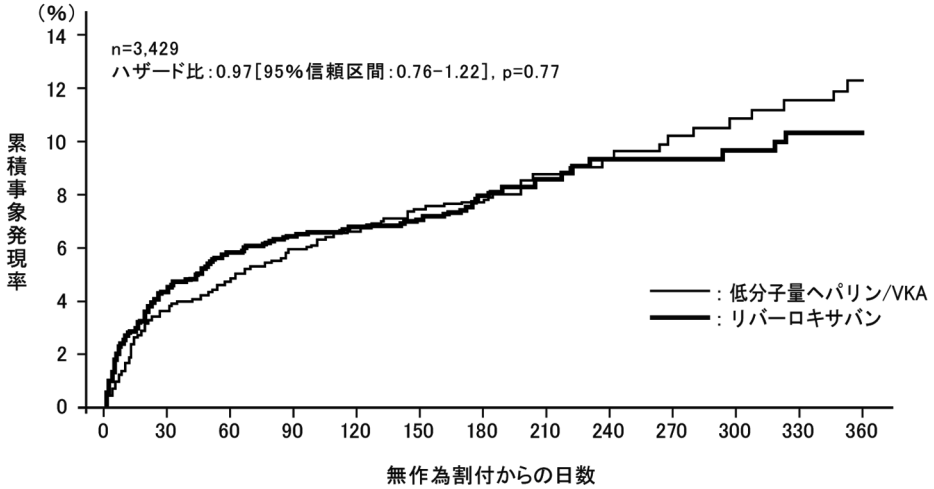
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

* 致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤群 8.1%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 8.1%で、優越性は検証されなかった（ハザード比 0.97［95%信頼区間：0.76-1.22］，p=0.77）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、本剤群 0.8%、低分子量ヘパリン/ VKA 群 1.2%であった（ハザード比 0.65［95%信頼区間：0.33-1.28］）。

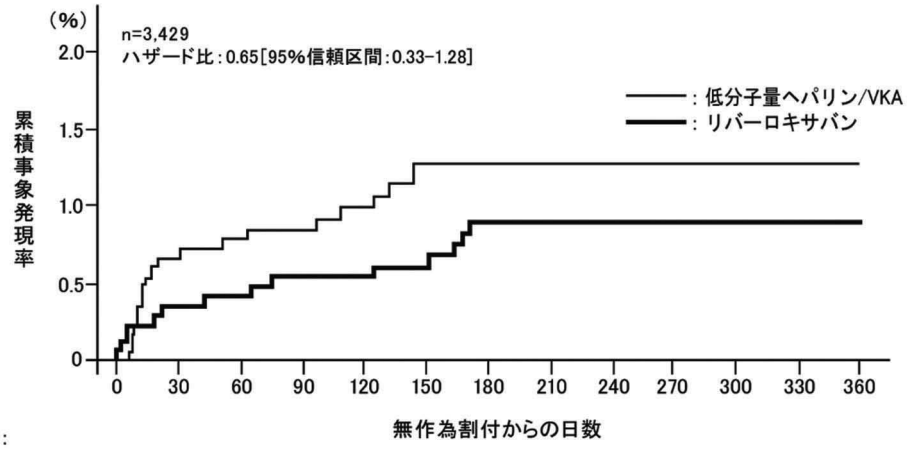
安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）



症例数：													
リバーロキサバン	1,718	1,585	1,538	1,382	1,317	1,297	715	355	338	304	278	265	140
低分子量ヘパリン/VKA	1,711	1,554	1,503	1,340	1,263	1,238	619	338	321	287	268	249	118

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）



症例数：													
リバーロキサバン	1,718	1,640	1,614	1,455	1,388	1,370	755	374	360	325	300	288	149
低分子量ヘパリン/VKA	1,711	1,598	1,560	1,409	1,331	1,312	659	363	346	310	292	274	131

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

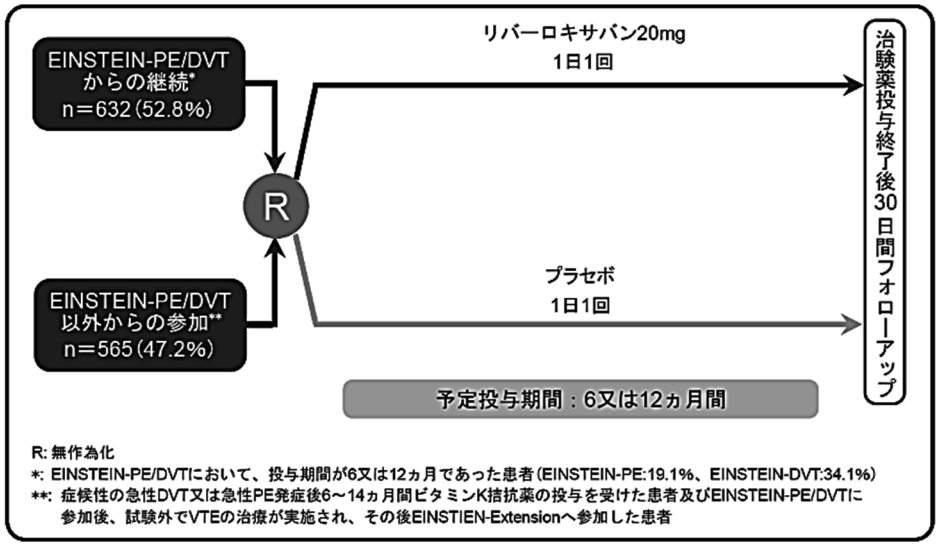
安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=1718)	低分子量ヘパリン/VKA (n=1711)	
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	139 (8.1)	138 (8.1)	0.97 [0.76-1.22]
重大な出血	14 (0.8)	20 (1.2)	0.65 [0.33-1.28]
死因となった出血	1 (＜0.1)	5 (0.3)	—
頭蓋内	0 (0.0)	2 (0.1)	—
消化管/胸部	1 (＜0.1)	3 (0.2)	—
重要な臓器における出血	3 (0.2)	3 (0.2)	—
頭蓋内	2 (0.1)	0 (0.0)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
眼内	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは2単位以上の輸血が必要な出血	10 (0.6)	12 (0.7)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	129 (7.5)	122 (7.1)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「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。」である。

3. 国外第Ⅲ相長期投与試験 EINSTEIN-Extension：優越性試験（試験11899）（外国人データ）[32)]

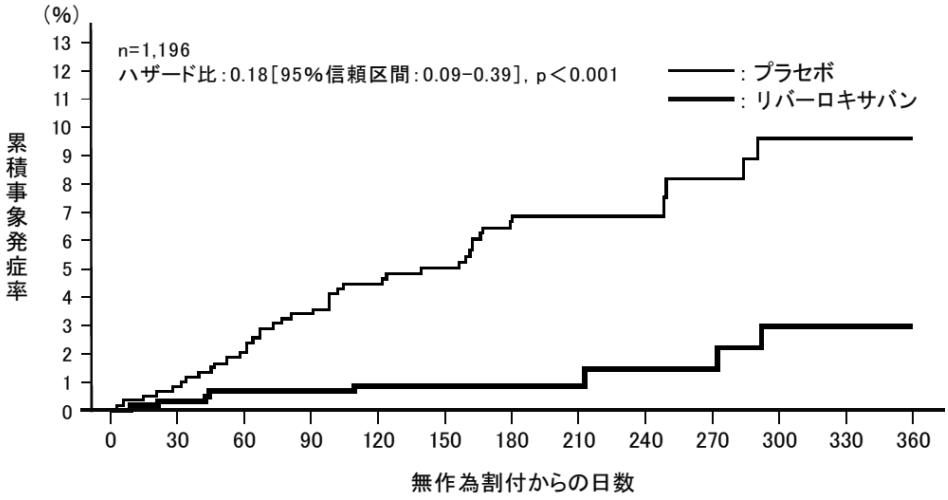
試験名	EINSTEIN-Extension
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型、優越性検証試験
対象	症候性 PE 患者又は症候性 DVT 患者（6-14 ヵ月の抗凝固薬投与歴がある）1197 例
目的	症候性 PE 又は症候性 DVT 患者における、症候性 VTE の長期再発抑制に対するリバーロキサバンの有効性と安全性をプラセボと比較検討すること。
方法	 ・リバーロキサバン 20mg あるいはプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。 ・予定投与期間は、無作為割付時に医師の判断により 6 又は 12 ヵ月間とされた。 ・投与終了後 30 日間をフォローアップ期間とした。
主な選択基準	・EINSTEIN-PE/DVT において、投与期間が 6 又は 12 ヵ月であったもの ・症候性の急性 DVT 又は急性 PE 発症後 6～14 ヵ月間ビタミン K 拮抗薬の投与を受けたもの ・EINSTEIN-PE/DVT に参加後、試験外で VTE の治療が実施され、その後 EINSTEIN-Extension へ参加したもの
主な除外基準	・DVT 又は PE 以外のビタミン K 拮抗薬の適応があるもの ・試験対象として診断されたイベント（index イベント）に対して抗凝固薬による治療が必要なもの ・活動性出血又は高い出血リスクがあるもの ・クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満のもの ・臨床的に問題となる肝障害（例：急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変）、又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えるもの
有効性主要評価項目	症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕
安全性主要評価項目	重大な出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
副次評価項目	・重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* ・全死亡 ・心血管事象 ・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕又は全死亡の複合 ・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕、全死亡、虚血性脳卒中又は心筋梗塞の複合 ・総合有用性評価（有効性主要評価項目の各構成要素又は重大な出血の複合） *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 189.5 日、プラセボ群 189.5 日

解析計画	有効性主要評価項目について、ITT 解析対象集団/予定投与期間のデータに基づき、 リバーロキサバンのプラセボに対する優越性［両側有意水準 0.05、予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群、前治療（リバーロキサバン又は VKA））］を検証した。優越性が検証された場合、閉検定手順を実施し、副次評価項目についての優越性［両側有意水準 0.05、予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及び前治療（リバーロキサバン又は VKA）］を検証した。安全性は、安全性解析対象集団/治験薬投与下のデータに基づき、層別しないCox比例ハザードモデルを用いて投与群間の比較を行ったが、プラセボ群で重大な出血が発現しなかったため、 exact log rank 検定を用いた。

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、本剤群 1.3%、プラセボ群 7.1%であり、症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE）の再発抑制について、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比 0.18［95%信頼区間：0.09-0.39］，p＜0.001）。

有効性主要評価項目の累積発症率
〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



症例数：													
リバーロキサバン	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
プラセボ	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

ITT 解析対象集団
解析方法：予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル［共変量：投与群及び前治療（リバーロキサバン又は VKA）］

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血）の発現割合は、本剤群 0.7%、プラセボ群 0.0%であった。本剤群で認められた 4 例中 3 例は消化管出血、1 例は月経過多であった。

安全性評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)	
	リバーロキサバン (n=598)	プラセボ (n=590)
副次評価項目 重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	36 (6.0)	7 (1.2)
主要評価項目 重大な出血	4 (0.7)	0 (0.0)
死因となった出血	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な臓器における出血	0 (0.0)	0 (0.0)
2g/dL 以上のヘモグロビン量低下を伴う出血あるいは 2 単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.7)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	32 (5.4)	7 (1.2)

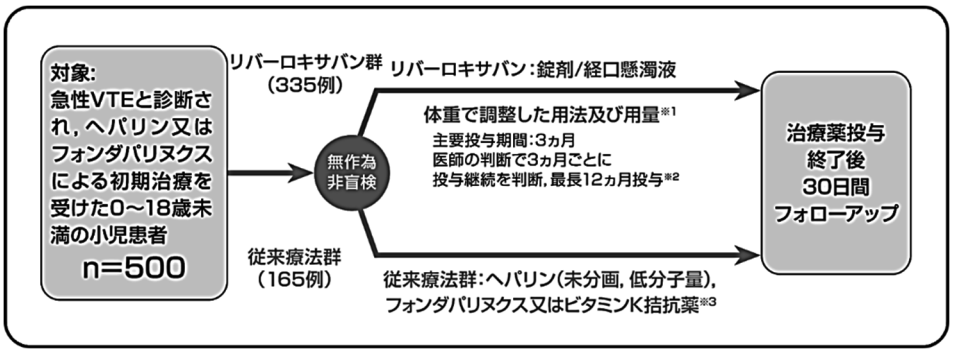
安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本邦で承認された成人の用法及び用量は、「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。」である。

【小児】

本試験では試験対象とした小児患者数が限られていることから、有効性に関する統計学的な仮説検証を行わなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 EINSTEIN Jr Phase Ⅲ（試験 14372）[33)]

試験名	EINSTEIN Jr Phase Ⅲ
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	小児急性 VTE 患者（18 歳未満）500 例（うち日本人 6 例） ※腎機能に関して、以下の除外基準が設定された。推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m² 未満の患者。1 歳未満の小児は、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超える患者（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR30mL/min/1.73m² 未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上の患者）。
目的	小児急性 VTE 患者におけるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を従来療法と比較検討すること
方法	 ※1：非日本人成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg（日本人では 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整 ※2：2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の場合、主要投与期間は 1 ヵ月間、延長投与期間は 1 ヵ月間ごとに設定し、最大投与期間は 3 ヵ月間とした ※3：低分子量ヘパリンは「VTE の治療及び再発抑制」に対して、フォンダパリヌクスは「VTE の再発抑制」に対しては本邦未承認 患者は治験薬投与開始前少なくとも 5 日間、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受けることとした。適格基準を満たした患者を初期治療開始から 9 日間以内にリバーロキサバン又は従来療法に 2：1 の比で無作為割付けし、体重で調整した用法及び用量のリバーロキサバン又は従来療法のいずれかを投与した。
主な選択基準	・VTE と確定診断され、治療量域のヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を受け、少なくとも 90 日間の抗凝固療法を必要とする生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児は、少なくとも 30 日間の抗凝固療法を必要とするもの ・6 ヵ月未満は以下に該当する小児 -出生時の月齢が 37 週間以上 -経口／経鼻／胃管摂食の経験が 10 日間以上 -体重が 2600g 以上

主な除外基準	・抗凝固療法が禁忌となる活動性出血あるいは出血リスクを有するもの ・eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満のもの。1 歳未満の小児は、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超えるもの（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR30mL/min/1.73m² 未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの） ・臨床的に問題となる出血リスクがある凝固障害を伴う肝疾患のあるもの、又は ALT が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えるもの、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え直接ビリルビンが全体の 20%を超えるもの ・血小板数が 50×10⁹/L 未満のもの ・年齢別 95 パーセンタイル値を超える持続したコントロール不良の高血圧を有するもの ・生命予後が 3 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症を有するもの ・CYP3A4 及び P-糖タンパク（P-gp）に対する強力な阻害薬、又は強力な CYP3A4 誘導薬の全身投与が治験薬投与期間中に予定されているもの等
有効性 評価項目	【主要評価項目】 症候性 VTE の再発 【副次評価項目】 症候性 VTE の再発又は画像検査上の無症候性の血栓像の悪化
安全性 評価項目	【主要評価項目】 重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血* 【副次評価項目】 重大な出血* *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
その他の 評価項目	有害事象、死亡、Net Clinical Benefit（症候性 VTE の再発又は重大な出血）、画像検査上の無症候性の血栓像の正常化及び悪化、薬物動態、薬力学、ドライシロップの嗜好性及び許容性など
平均投与期間	主要投与期間の平均値（中央値） ・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 リバーロキサバン群：88.0 日（91.0 日），従来療法群：86.7 日（91.0 日） ・2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者 リバーロキサバン群：29.8 日（32.0 日），従来療法群：29.5 日（29.0 日） 全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）の平均値（中央値） ・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 リバーロキサバン群：149.0 日（97.0 日），従来療法群：146.3 日（98.0 日） ・2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者 リバーロキサバン群：60.9 日（58.0 日），従来療法群：62.7 日（63.0 日）
解析計画	有効性の主要な解析は無作為割付けされた全例（有効性解析対象集団）について行い、有効性主要及び副次評価項目について、主要投与期間終了時の集積データにおける投与群ごとの発現頻度を算出した。 安全性の解析は治験薬を少なくとも 1 回投与された患者（安全性解析対象集団）について行い、無作為割付けから治験薬最終投与 2 日後までに発現したすべての出血事象を投与群ごとに集計した。また安全性の主要評価項目である重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血の複合について、発現割合及び累積発現頻度を算出した。また、各評価項目について、年齢、体重、剤形別に評価した。

【患者背景】

例数(%)	リバーロキサバン群 (n=335)	従来療法群 (n=165)
男性	175 (52.2)	80 (48.5)
人種		
白人	271 (80.9)	124 (75.2)
黒人	13 (3.9)	12 (7.3)
アジア人	20 (6.0)	8 (4.8)
日本人	4 (1.2)	2 (1.2)
その他（報告なし及び複数回答含む）	31 (9.3)	21 (12.7)
年齢(歳)、平均値±標準偏差	11.0±5.8	11.3±5.7
12～18 歳未満	184 (54.9)	92 (55.8)
6～12 歳未満	67 (20.0)	34 (20.6)
2～6 歳未満	47 (14.0)	22 (13.3)
0.5～2 歳未満	21 (6.3)	9 (5.5)
0 ヵ月～0.5 歳未満	16 (4.8)	8 (4.8)
体重(kg)、平均値±標準偏差[範囲]	46.7±29.2 [2.7-135.2]	45.7±26.9 [3.0-159.7]
インデックス VTE		
脳静脈洞血栓症	74 (22.1)	43 (26.1)
カテーテル関連 VTE	90 (26.9)	37 (22.4)
非カテーテル関連 VTE	171 (51.0)	85 (51.5)
症候性 VTE	271 (80.9)	136 (82.4)
病因		
持続性危険因子	62 (18.5)	25 (15.2)
一過性危険因子	151 (45.1)	82 (51.5)
持続性及び一過性危険因子	90 (26.9)	25 (15.2)
非誘発性	31 (9.3)	25 (15.2)
主な危険因子		
活動性がん	40 (11.9)	16 (9.7)
重大な臓器疾患	63 (18.8)	20 (12.1)
主要感染症	96 (28.7)	46 (27.9)
中心静脈カテーテル留置	90 (26.9)	36 (21.8)
大手術または外傷	78 (23.3)	42 (25.5)
エストロゲンまたはプロゲスチンの使用	53 (15.8)	24 (14.5)

有効性解析対象集団

【有効性】

主要投与期間において、有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発現割合は、本剤群 1.2%、従来療法群 3.0%であった（ハザード比 0.40[95%信頼区間：0.11-1.41]）。

有効性副次評価項目（症候性 VTE の再発又は画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）の発現割合は、本剤群 1.5%、従来療法群 3.6%であった（オッズ比 0.41[95%信頼区間：0.12-1.36]）。

その他の評価項目である Net clinical benefit（症候性 VTE の再発又は重大な出血）の発現割合は、本剤群 1.2%、従来療法群 4.2%であった。死亡の発現割合は本剤群 0.3%、従来療法群では認められなかった。年齢層、体重又は本剤の剤形の違いによる明らかな関連性はみられなかった。

症候性 VTE の再発を伴わない画像検査上の「血栓像の正常化」の発現割合は、本剤群 38.2%、従来療法群 26.1%であった。

有効性評価項目の詳細

	事象発現例数 (発現割合%)		ハザード比（HR）又は オッズ比（OR） [95%信頼区間]
	リバーロキサバン群 (n=335)	従来療法群 (n=165)	
主要評価項目 症候性 VTE の再発	4 (1.2)	5 (3.0)	HR0.40 [0.11-1.41]
副次評価項目 症候性 VTE の再発又は無症候性の血栓像の悪化	5 (1.5)	6 (3.6)	OR0.41[0.12-1.36]
その他の評価項目			
無症候性の血栓像の分類*			
正常化	128 (38.2)	43 (26.1)	OR1.70[1.11-2.58]
改善	129 (38.5)	75 (45.5)	—
変化なし	16 (4.8)	13 (7.9)	—
悪化	1 (0.3)	1 (0.6)	—
評価不能又は不明	57 (17.0)	28 (17.0)	—
Net clinical benefit**	4 (1.2)	7 (4.2)	HR0.30 [0.08-0.93]
死亡	1 (0.3)	0 (0)	—

*：ベースライン時及び主要投与期間終了時の画像検査が利用可能であった患者で、症候性 VTE の再発を伴わない症例

**：症候性 VTE の再発又は重大な出血

有効性解析対象集団/主要投与期間

解析方法：有効性主要評価項目/インデックスイベント［脳静脈洞血栓症（CVST）、カテーテル関連 VTE、非カテーテル関連 VTE］を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性副次及びその他の評価項目/ロジスティック回帰モデル（共変量：投与群及びインデックスイベント）、比例オッズモデル（共変量：投与群及びインデックスイベント）、インデックスイベントで層別した van Elteren のノンパラメトリック検定

【安全性】

主要投与期間において、安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、本剤群3.0%、従来療法群1.9%であった（ハザード比1.58[95%信頼区間：0.51-6.27]）。安全性副次評価項目（重大な出血）の発現割合は従来療法群1.2%、本剤群では認められなかった。

安全性評価項目の詳細

	事象発現例数（発現割合%）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン群 (n=329)	従来療法群 (n=162)	
主要評価項目 重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	10 (3.0)	3 (1.9)	1.58 [0.51-6.27]
副次評価項目 重大な出血	0 (0)	2 (1.2)	—
頭蓋内	0 (0)	1 (0.6)	—
胸部	0 (0)	1 (0.6)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	10 (3.0)	1 (0.6)	—
消化管	4 (1.2)	0 (0)	—
生殖器	1 (0.3)	0 (0)	—
注射部位	1 (0.3)	0 (0)	—
鼻	2 (0.6)	1 (0.6)	—
口腔	1 (0.3)	0 (0)	—
尿路	1 (0.3)	0 (0)	—

安全性解析対象集団/主要投与期間

注）本邦で承認された小児の用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

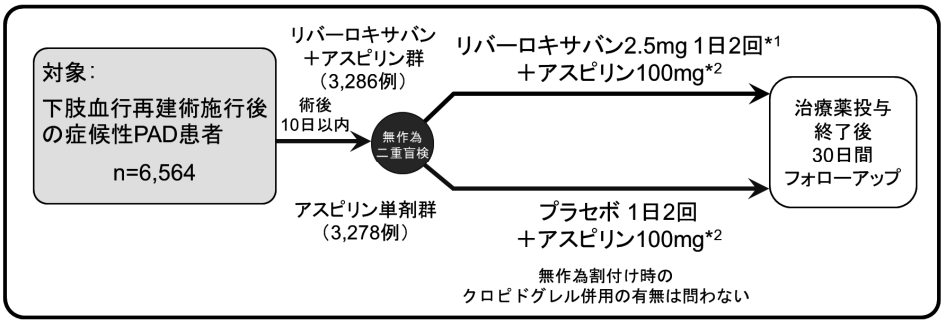
【日本人集団での有効性・安全性】

日本人小児の急性 VTE 患者は、本剤群 4 例（生後 0.6 ヵ月～4.2 歳，2.7～12.7kg）、従来療法群 2 例（生後 0.9 ヵ月～1.5 歳、3.0kg～8.7kg）であった。主要投与期間中、本剤群、従来療法群ともに有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発や無症候性の血栓像の悪化は認められなかった。安全性主要評価項目である重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血も認められなかった。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

【成人】

国際共同第Ⅲ相試験 VOYAGER PAD：優越性試験（試験17454）[2)]

試験名	VOYAGER PAD
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、イベント主導型、優越性検証試験
対象	下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者 6564 例（うち日本人 459 例）
目的	下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者における重大な血栓性血管イベントの抑制に関して、リバーロキサバンとアスピリンを併用投与した際のアスピリン単剤投与に対する優越性を検証すること
方法	 ・無作為割付け及び治験薬の投与は、血行再建術が成功し、かつ止血が確認できた後、可能な限り速やかに開始し、投与開始まで術後 10 日を超えないこととした。 *1 ［イグザレルト錠 2.5mg］〈下肢血行再建術施行後の PAD 患者における血栓塞栓形成の抑制〉 7. 用法及び用量に関連する注意 「7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。」 *2 アスピリン 81mg 又は 100mg は、下肢血行再建術施行後の PAD 患者における血栓塞栓形成の抑制としては本邦未承認。
主な選択基準	・50 歳以上 ・無作為割付け前 10 日以内に症候性 PAD に対して外腸骨動脈より遠位の末梢動脈に血行再建術が施行され、成功した患者 ・以下のすべてを有する中等度又は重度症候性下肢アテローム硬化性 PAD 患者 a.臨床的所見：歩行機能制限、虚血性安静時疼痛又は虚血性潰瘍 b.解剖学的所見（本試験組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）：インデックス肢の外腸骨動脈より遠位の末梢動脈疾患が画像にて確認できる c.いずれかの下肢における血行動態学的所見（本試験組入れの根拠とする血行再建術前 12 ヵ月以内又は同血行再建術時）： ・血行再建術歴がない患者で、足関節上腕血圧比（ABI）が 0.80 以下又は足趾上腕血圧比（TBI）が 0.60 以下 又は ・血行再建術歴がある患者で、ABI が 0.85 以下又は TBI が 0.65 以下
主な除外基準	・透析又は eGFR15mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害を有する患者 ・頭蓋内出血、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）の既往のある患者 ・血行再建術後に本試験と別の理由で抗凝固療法を必要とする患者 ・無症候性 PAD、又は軽度跛行がみられるが、インデックス肢の機能制限がみられない状態のいずれかに対して血行再建術を受ける患者 ・無症候性又は軽度症候性のバイパスグラフト再狭窄又は標的病変再狭窄の治療のため、インデックス肢の血行再建術を受ける患者 ・本試験組入れの根拠とする血行再建術前 2 週間以内に急性下肢虚血（ALI）が認められた患者 ・本試験組入れの根拠とする血行再建術前 10 日間以内にインデックス肢の血行再建術を受けた患者 ・本試験組入れの根拠とする血行再建術に対し、術後 6 ヵ月間を超えてクロピドグレルとアスピリンの 2 剤抗血小板療法を行う予定のある患者 ・本試験組入れの根拠とする血行再建術後、クロピドグレル又はアスピリン以外の抗血小板薬を追加使用する予定のある患者

有効性 評価項目	【主要評価項目】 重大な血栓性血管イベント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合） 【副次評価項目】 ・心筋梗塞、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合 ・再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術（無作為割付け時にあらかじめ計画されていなかった又は初期治療計画の一部とみなされていなかった、再度の血行再建術） ・冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院 ・心筋梗塞、虚血性脳卒中、全死亡、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合 ・心筋梗塞、全脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合 ・全死亡 ・静脈血栓塞栓症 【探索的評価項目】 ・主要評価項目及び副次評価項目の各構成要素
安全性 評価項目	【主要評価項目】 ・大出血（TIMI 分類）* 【副次評価項目】 ・重大な出血（ISTH 基準）* ・Bleeding Academic Research Consortium（BARC）分類の Type 3b 以上の出血事象 【その他の評価項目】 ・有害事象 ・バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍） *：「Ⅴ.5. (1) 臨床データパッケージ」の項 参照
平均投与期間	リバーロキサバン＋アスピリン群 730.7 日、アスピリン単剤群 745.7 日
解析計画	有効性評価項目はITT解析対象集団/無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日（以降、ITT解析と略す）のデータに基づき解析した。有効性主要評価項目について、リバーロキサバンとアスピリンを併用投与（リバーロキサバン＋アスピリン群）した際のアスピリン単剤投与（アスピリン単剤群）に対する優越性［片側有意水準 0.025、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無により層別したLog-rank検定（固定効果：投与群）]を検証した。 ハザード比の点推定値及び対応する信頼区間の算出には、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無により層別したCox比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いた］。また、累積イベント発現率のKaplan-Meier推定量及び累積ハザード関数を算出し、投与群間のイベント発現時期及び各時点での治療効果の一貫性を評価した。副次評価項目は、主要評価項目においてリバーロキサバン＋アスピリン群の優越性が検証された場合に、有効性評価項目の「副次評価項目」に記載した順序で閉検定手順を実施した。閉検定で優越性が検証されなかった場合、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。主要評価項目及び副次評価項目の各構成要素については探索的に評価し、主要評価項目と同様の解析を行い、優越性検証の対象とした評価項目以外の結果には、両側有意水準0.05とした。安全性評価項目は、治験薬を少なくとも1回投与された患者（安全性解析対象集団/治験薬投与下：治験薬投与終了後2日目まで）のデータに基づき解析した。主要及び副次評価項目とした出血事象は、有効性の主要評価項目と同様の解析を行った（両側有意水準0.05）。有害事象は、本剤の安全性プロファイルが既に構築されていることから、重篤な有害事象はすべて収集したが、非重篤な有害事象については対象を絞った収集を行った。また、有効性主要及副次評価項目並びに安全性評価項目として評価した事象は、有害事象として収集しなかった。なお、日本人については、治験中の安全性情報の収集及び報告にかかわる国内の規制要件に従い収集した。事前に計画されたサブグループ解析は、患者背景別（人種 、日本人集団、年齢、性別、体重、eGFR、糖尿病、脂質異常症、喫煙、冠動脈疾患、高血圧、重症下肢虚血、血行再建術のタイプ、クロピドグレルの併用）、総虚血イベント数等で、主要評価項目と同様の解析を行った（両側有意水準 0.05）。

【患者背景】

男性は74.0%、平均年齢は67.0歳、75歳以上の患者は20.3％、体重60kgを超える患者は82.5％であった。人種は、白人が80.8％、アジア人が14.7％であった。ベースライン時のeGFRが60mL/min/1.73m²以上の患者は76.1％であった。現喫煙者は34.7％で、高血圧は81.4％、脂質異常症は60.0％、冠動脈疾患は31.5％、糖尿病は40.1％、重症下肢虚血は30.0％であった。無作為割付け時の層別因子とした血行再建術では外科的血行再建術が34.6%、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが46.9%、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが18.5%であった。

例数 (%)	リバーロキサバン＋アスピリン群 (n=3286)	アスピリン単剤群 (n=3278)
男性	2439 (74.2)	2421 (73.9)
年齢(歳)、 平均値±標準偏差	66.9±8.5	67.1±8.5
≧75 歳	673 (20.5)	657 (20.0)
体重> 60kg	2716 (82.7)	2700 (82.4)
人種		
白人	2647 (80.6)	2656 (81.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	84 (2.6)	71 (2.2)
アジア人	484 (14.7)	482 (14.7)
日本人	230	229
その他（報告なし及び複数回答含む）	71 (2.2)	69 (2.1)
eGFR (mL/min/1.73m²)、平均値±標準偏差	78.6±25.8	78.2±23.4
＜60mL/min/1.73m²	661 (20.1)	666 (20.3)
現喫煙者	1147 (34.9)	1132 (34.5)
高血圧	2684 (81.7)	2658 (81.1)
脂質異常症	1971 (60.0)	1968 (60.0)
冠動脈疾患	1052 (32.0)	1015 (31.0)
糖尿病	1313 (40.0)	1316 (40.1)
重症下肢虚血	999 (30.4)	969 (29.6)
血行再建術施行前の PAD の重症度*		
2 軽度から中等度の跛行	746 (22.7)	734 (22.4)
3 重度の跛行	1697 (51.6)	1688 (51.5)
4 虚血性安静時痛	397 (12.1)	396 (12.1)
5 虚血性潰瘍（足趾）	347 (10.6)	350 (10.7)
6 虚血性潰瘍・壊疽	9 (0.3)	7 (0.2)
血行再建術のタイプ		
外科的治療	1133 (34.5)	1138 (34.7)
血管内治療		
クロピドグレル併用あり	1539 (46.8)	1541 (47.0)
クロピドグレル併用なし	614 (18.7)	599 (18.3)

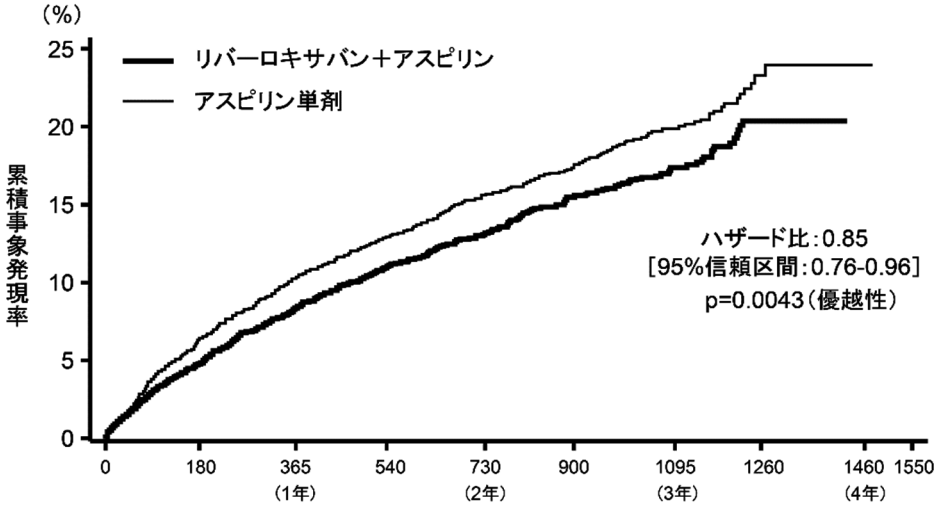
ITT 解析対象集団

* : Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準

【有効性】

有効性主要評価項目（重大な血栓性血管イベント：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合）の発現率は、リバーロキサバン＋アスピリン群で 6.81/100 患者年（以降、%/年と記す）、アスピリン単剤群で 8.01%/年であり、リバーロキサバン＋アスピリン群のアスピリン単剤群に対する優越性が検証された（ハザード比 0.85［95%信頼区間：0.76-0.96］、p＝0.0043）。

有効性主要評価項目（重大な血栓性血管イベント*）の累積発現率



症例数:										
リバーロキサバン＋アスピリン	3286	3082	2938	2838	2219	1460	684	145	0	0
アスピリン単剤	3278	3031	2880	2775	2151	1404	642	134	1	0

ITT解析

解析方法：血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で層別したCox比例ハザードモデル（共変量：投与群）及びLog-rank検定（片側有意水準 0.025、固定効果：投与群）

*：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合

有効性主要評価項目の詳細

	リバーロキサバン＋アスピリン群 (n=3286)		アスピリン単剤群 (n=3278)		ハザード比 [95%信頼区間]	p値
	発現例数 (%)	発現率 %/年	発現例数 (%)	発現率 %/年		
【主要評価項目】 重大な血栓性血管イベント*	508 (15.5)	6.81	584 (17.8)	8.01	0.85 [0.76-0.96]	0.0043 (優越性)
【探索的評価項目】						
心筋梗塞	131 (4.0)	1.68	148 (4.5)	1.90	0.88 [0.70-1.12]	0.3060
虚血性脳卒中	71 (2.2)	0.90	82 (2.5)	1.04	0.87 [0.63-1.19]	0.3777
心血管死	199 (6.1)	2.47	174 (5.3)	2.15	1.14 [0.93-1.40]	0.1971
急性下肢虚血	155 (4.7)	2.01	227 (6.9)	3.01	0.67 [0.55-0.82]	0.0001
血管系の原因による大切断	103 (3.1)	1.32	115 (3.5)	1.48	0.89 [0.68-1.16]	0.4019

ITT解析

解析方法：血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で層別した Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）及び Log-rank 検定［両側有意水準 0.05（優越性は片側有意水準 0.025）、固定効果：投与群］

*：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合

有効性主要評価項目においてリバーロキサバン＋アスピリン群の優越性が検証されたことから、事前に規定した階層的な検定手順を用いて7つの有効性副次評価項目について下表に示す順序で優越性の検証を行った。その結果、6つ目の評価項目である全死亡において統計学的有意差は示されず（p=0.8322）、以降の項目は探索的に評価した。

有効性副次評価項目の詳細

	リバーロキサバン＋アスピリン群 (n=3286)		アスピリン単剤群 (n=3278)		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 (優越性)
	発現例数 (%)	発現率 %/年	発現例数 (%)	発現率 %/年		
心筋梗塞、虚血性脳卒中、冠動脈性心疾患死、急性下肢虚血、又は血管系の原因による大切断	433 (13.2)	5.82	528 (16.1)	7.26	0.80 [0.71-0.91]	0.0004
再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術	584 (17.8)	8.37	655 (20.0)	9.53	0.88 [0.79-0.99]	0.0140
冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院	262 (8.0)	3.47	356 (10.9)	4.83	0.72 [0.62-0.85]	<0.0001
心筋梗塞、虚血性脳卒中、全死亡、急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断	614 (18.7)	8.22	679 (20.7)	9.31	0.89 [0.79-0.99]	0.0145
心筋梗塞、全脳卒中、心血管死、急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断	514 (15.6)	6.89	588 (17.9)	8.07	0.86 [0.76-0.96]	0.0051
全死亡	321 (9.8)	3.98	297 (9.1)	3.68	1.08 [0.92-1.27]	0.8322
静脈血栓塞栓症	25 (0.8)	0.32	41 (1.3)	0.52	0.61	—

ITT解析

解析方法：血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で層別したCox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）及びLog-rank検定（片側有意水準 0.025、固定効果：投与群）

【安全性】

安全性主要評価項目［大出血（TIMI分類）］の発現割合は、リバーロキサバン＋アスピリン群で1.9%、アスピリン単剤群で1.4%、発現率は、それぞれ0.96%/年及び0.67%/年であった（ハザード比1.43［95%信頼区間：0.97-2.10）。

安全性主要評価項目の詳細

	リバーロキサバン＋アスピリン群 (n=3256)		アスピリン単剤群 (n=3248)		ハザード比 [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	発現率 %/年	発現例数 (%)	発現率 %/年	
大出血（TIMI 分類）	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.43 [0.97-2.10]
CABG と関連のない出血	62 (1.9)	0.96	43 (1.3)	0.65	1.46 [0.99-2.16]
致死的出血	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.02 [0.33-3.15]
頭蓋内出血	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.78 [0.38-1.61]
臨床的に明らかな出血の徴候*1	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.94 [1.18-3.17]
CABG と関連のある出血	0	0	1 *2(<0.1)	0.02	－

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後2日目まで）
解析方法：血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無で層別したCox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）
*1：5g/dL以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は15%以上のヘマトクリット値の低下に関連
*2：48時間以内に実施した5単位以上の全血又は赤血球の輸血

【日本人集団での有効性・安全性】

下肢血行再建術施行後の日本人症候性PAD患者は、リバーロキサバン＋アスピリン群230例、アスピリン単剤群229例であった。

有効性主要評価項目（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合イベント）の発現割合は、リバーロキサバン＋アスピリン群で10.0%（23/230例）、アスピリン単剤群で13.5%（31/229例）、発現率はそれぞれ4.35%/年及び6.00%/年であり、リバーロキサバン＋アスピリン群のアスピリン単剤群に対するハザード比は0.72（95%信頼区間：0.42-1.24）であった。

安全性主要評価項目である大出血（TIMI分類）の発現割合は、リバーロキサバン＋アスピリン群で3.5%（8/229例）、アスピリン単剤群で3.1%（7/229例）であり、発現率はそれぞれ1.72%/年及び1.46%/年であった。

参考）

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454／VOYAGER PAD）[2)]における本剤の用法及び用量の設定においては、先行して実施された ACS 後の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194／ATLAS ACS 2-TIMI 51、日本も参加）[5)]を参照としたことから、本剤の適応症ではないが参考として試験の概要を示す。

国際共同第Ⅲ相試験 ATLAS ACS 2-TIMI 51：優越性試験（試験 13194）[5),22)]

発症後間もないACS患者15,350例（うち日本人397例）を対象に、アスピリン（75～100mg/日）単剤又はアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤併用療法にリバーロキサバン2.5mg及び5mgの1日2回投与を上乗せ投与した際の有効性及び安全性を検討すること目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験を実施した。有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合）に関して、リバーロキサバンの各用量併合群（2.5mg群と5mg群の併合）のプラセボ群に対する優越性が示された（ハザード比0.84［95%信頼区間：0.74-0.96］、p＝0.008）。また、リバーロキサバンの各用量群においても優越性が示された。

有効性主要評価項目*

		発現例数/症例数 (%)	プラセボとの比較	
			ハザード比 [95%信頼区間]	p値
リバーロキサバン	用量併合	626/10229 (6.1)	0.84 [0.74-0.96]	0.008
	2.5mg	313/5114 (6.1)	0.84 [0.72-0.97]	0.020
	5.0mg	313/5115 (6.1)	0.85 [0.73-0.98]	0.028
プラセボ		376/5113 (7.4)	－	

*：心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合
有効性解析対象集団/無作為割付けから、試験全体の治療終了日、治験薬投与の中止後30日目、無作為割付けされたが治験薬を服用していない被験者での無作為割付け後30 日目のいずれか早い時点までの期間
解析方法：チエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無により層別したCox比例ハザードモデル及びlog-rank検定

安全性主要評価項目［大出血（TIMI分類、CABG関連出血を除く）］の発現割合は、リバーロキサバン群 2.5mg群及び5mg群でそれぞれ1.3%及び1.6%、プラセボ群で0.4%であった。

安全性主要評価項目*

		発現例数/症例数 (%)	プラセボとの比較
			ハザード比 [95%信頼区間]
リバーロキサバン	用量併合	147/10225 (1.4)	3.96 [2.46-6.38]
	2.5mg	65/5115 (1.3)	3.46 [2.08-5.77]
	5.0mg	82/5110 (1.6)	4.47 [2.71-7.36]
プラセボ		19/5125 (0.4)	－

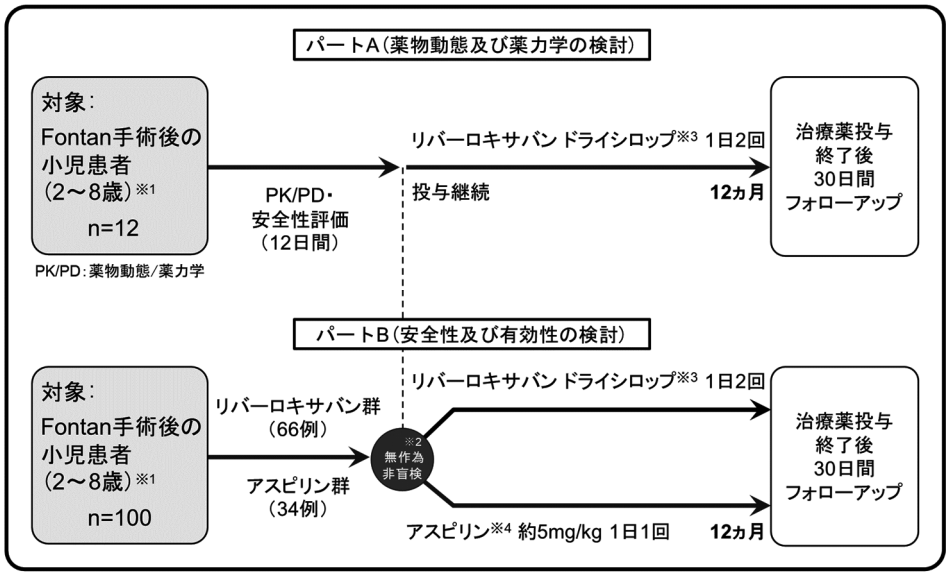
*：大出血（TIMI分類、CABG関連出血を除く）
安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬最終投与後2 日目まで）
解析方法：チエノピリジン系抗血小板薬の使用予定の有無により層別したCox比例ハザードモデル

注）リバーロキサバンはACSに対する治療としては本邦未承認
●下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。」である。

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
【小児】

本試験では試験対象とした小児患者数が限られていることから、有効性に関する統計学的な仮説検証を行わなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 UNIVERSE（試験 18226）[34)]

試験名	UNIVERSE
試験デザイン	多施設共同、非盲検、パート A：非対照 、パート B：無作為化・実薬対照・並行群間比較試験
対象	Fontan 手術後 4 ヵ月以内の機能的単心室症を有する 2~8 歳の小児患者 112 例（パート A：12 例、パート B：100 例うち日本人 9 例）
目的	Fontan 手術後の機能的単心室症を有する小児患者（2～8 歳）におけるリバーロキサバンの薬物動態と薬力学を検討すること（パート A）、及びリバーロキサバン投与の安全性と有効性をアスピリンと比較検討すること（パート B）。
方法	 ※1：試験組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を受けた機能的単心室症を有する患者。 ※2：パート A の患者はパート B に登録しなかった。パート A の初期 12 日間の薬物動態・薬力学・安全性を評価した後に、パート B の無作為割付けを開始した。 ※3：非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ ss}$）に相当するよう、PBPK モデルを用いた予測に基づいて体重（7kg 以上 30kg 未満）で調整した用量。患者の体重増加による用量調整は、6 ヵ月時点で実施した。 【体重で調整したリバーロキサバンの用法及び用量】 体重 [kg] / 1 日 2 回投与 [a] (mg 又は mL) / 1 日用量(mg) 7 以上 8 未満 / 1.1 / 2.2 8 以上 10 未満 / 1.6 / 3.2 10 以上 12 未満 / 1.7 / 3.4 12 以上 20 未満 / 2.0 / 4.0 20 以上 30 未満 / 2.5 / 5.0 a) 懸濁したドライシロップ（1mg/mL） ※4：アスピリンの用量は、1 日最大 81mg 又は 100mg とした。アスピリンは、Fontan 手術施行後の患者における血栓・塞栓形成の抑制について本邦未承認である。

主な選択基準	・試験への組入れ前 4 ヵ月以内に最初の Fontan 手術を完了している 2～8 歳の機能的単心室症を有する患者 ・治験責任（分担）医師により臨床的に安定していると判断され、経口又は経腸懸濁剤投与、及び経口/経腸栄養に対する忍容性があるとみなされる患者
主な除外基準	・本試験のスクリーニング期間中に、血栓症を示す所見が確認された患者（Fontan 手術後の経胸壁心エコー又は他の画像診断により確認された無症候性のものを含む） ・活動性の出血又は高い出血リスクがあり、抗血小板又は抗凝固療法が禁忌となる患者 ・現行の試験以外で抗凝固又は抗血小板療法が適応となる患者 ・非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（消炎薬）を長期使用している患者 ・スクリーニング時の血小板数が 50×10^9/L 未満の患者 ・eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者 ・臨床的に重大な肝疾患が既知である患者〔スクリーニング時に肝硬変、急性肝炎、慢性活動性肝炎、又は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超で、うち 20%超が直接ビリルビン〕 ・P-糖タンパク（P-gp）阻害薬及び強力な CYP3A4 阻害薬、又は P-gp 誘導薬及び強力な CYP3A4 誘導薬の投与が治験薬投与期間中に予定されている患者等
有効性 評価項目	【主要評価項目】 以下に定義するあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈） ・定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は ・血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現（心原性脳塞栓症、肺塞栓症など）
安全性 評価項目	【主要評価項目】 重大な出血（ISTH 基準）* 【副次評価項目】 重大ではないが臨床的に問題となる出血**、軽微な出血* 【その他の評価項目】 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、PT、aPTT）、バイタルサイン、理学的検査 *：「Ⅴ.5.(1) 臨床データパッケージ」の頁 参照
薬物動態及び 薬力学の 評価項目	血漿中リバーロキサバン濃度、PT、aPTT、抗第 Xa 因子活性
平均投与期間	リバーロキサバン群 331.8 日（パート A：301.7 日、パート B：337.4 日）、 アスピリン群 336.4 日
解析計画	有効性主要評価項目の解析は、パート A に組入れ及びパート B で無作為割付けされた患者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた患者を対象とし、治験薬の初回投与から、治験薬投与終了までの期間におけるデータに基づき、発現割合を算出した。 安全性の解析は、有効性解析対象集団と同様の集団を対象とした。安全性主要及び副次評価項目について、治験薬の初回投与から投与後 2 日目までの期間における発現割合を算出した。「重大な出血」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血」について、群別に発現割合を算出した。事前に規定したサブグループ解析として、年齢、性別、人種、民族、地域、ベースラインの eGFR、体重、前治療（抗血小板/抗凝固療法）等を実施した。

Ⅴ．治療に関する項目

【患者背景】

例数(%)	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群 (n=12)	リバーロキサバン群 (n=66)	アスピリン群 (n=34)
男性	7 (58.3)	36 (54.5)	23 (67.6)
人種			
白人	8 (66.7)	40 (60.6)	20 (58.8)
黒人	3 (25.0)	8 (12.1)	1 (2.9)
アジア人	0 (0)	14 (21.2)	7 (20.6)
日本人	0 (0)	8 (12.1)	1 (2.9)
その他（報告なしを含む）	1 (8.3)	4 (6.1)	6(17.6)
年齢(歳)、平均値±標準偏差	2.5±0.67	4.1±1.74	4.2±1.80
体重(kg)、平均値±標準偏差[範囲]	13.8±2.37 [10-18]	15.8±3.66 [10-25]	15.7±3.14 [10-23]
心拍数(bpm)、平均値±標準偏差[範囲]	110.7±13.38 [93-132]	109.0±16.40 [60-145]	106.6±15.47 [68-157]
収縮期血圧(mmHg)、平均値±標準偏差[範囲]	108.7±8.76 [95-121]	99.3±12.76 [68-129]	102.3±10.56 [80-130]
拡張期血圧(mmHg)、平均値±標準偏差[範囲]	62.8±11.16 [44-82]	59.2±11.11 [39-113]*	62.9±9.01 [44-82]
Fontan 手術から治験薬初回投与までの期間、平均値±標準偏差[範囲]	(n=12) 11.6±16.77 [2-61]	(n=64) 45.3±41.21 [2-124]	(n=34) 36.7±34.52 [2-117]
≦ 30 日	11 (91.7)	31 (48.4)	19 (55.9)
＞ 30 日	1 (8.3)	33 (51.6)	15 (44.1)
先天性疾患の種類			
先天性三尖弁閉鎖症	1 (8.3)	28 (42.4)	13 (38.2)
左心低形成症候群	5 (41.7)	20 (30.3)	8 (23.5)
Fontan 術式			
心外導管法	11 (91.7)	61 (92.4)	29 (85.3)
その他	1 (8.3)	5 (7.6)	5 (14.7)
開窓術あり	3 (25.0)	30 (45.5)	21 (61.8)
バッフル又は導管の種類			
GORE-TEX	11 (91.7)	53 (80.3)	23 (67.6)
ホモグラフト	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)
その他	1 (8.3)	12 (18.2)	11 (32.4)
前治療薬（抗血栓薬）※	(n=12)	(n=64)	(n=34)
アスピリン	5 (41.7)	43 (67.2)	23 (67.6)
ヘパリン	6 (50.0)	12 (18.8)	6 (17.6)
ワルファリン	0 (0)	11 (17.2)	5 (14.7)

組入れられた全症例　※：安全性解析対象集団　*：n=65

【有効性】

パート B における有効性主要評価項目［血栓性イベント（静脈又は動脈）］の発現割合は、リバーロキサバン群 1.6%（1/64 例）、アスピリン群 8.8%（3/34 例）であった。血栓性イベントの内訳は、パート B のリバーロキサバン群では肺塞栓症が 1.6%（1/64 例）、アスピリン群では静脈血栓症が 5.9%（2/34 例）、虚血性脳卒中が 2.9%（1/34 例）であった。なお、リバーロキサバンの薬物動態・薬力学を検討したパート A において、血栓性イベントの発現割合は、8.3%（1/12 例、静脈血栓症）であった。

有効性評価項目の詳細

	事象発現例数（発現割合%） [95%信頼区間（%）*]		
	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群 (n=12)	リバーロキサバン群 (n=64)	アスピリン群 (n=34)
主要評価項目 血栓性イベント （静脈又は動脈）	1 (8.3)	1 (1.6) [NA]	3 (8.8) [0.0-19.8]
虚血性脳卒中	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
肺塞栓症	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)
静脈血栓症	1 (8.3)	0 (0)	2 (5.9)
動脈/心内血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他の血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)

有効性解析対象集団/治験薬の初回投与から治験薬投与終了まで
*：パートBについて算出。NA：0例又は1例の場合信頼区間は算出せず。

【安全性】

パートBにおける安全性主要評価項目（重大な出血）の発現割合は、リバーロキサバン群1.6%（1/64例、鼻出血）で、アスピリン群では認められなかった。なお、リバーロキサバンの薬物動態・薬力学を検討したパートAにおいて、重大な出血は認められなかった。

安全性評価項目の詳細

	事象発現例数（発現割合%） [95%信頼区間（%）*]		
	パートA	パートB	
	リバーロキサバン群 (n=12)	リバーロキサバン群 (n=64)	アスピリン群 (n=34)
主要評価項目 重大な出血 鼻出血	0 (0) 0 (0)	1 (1.6) [NA] 1 (1.6)	0 (0) [NA] 0 (0)
副次評価項目 重大ではないが臨床的に問題となる出血	1 (8.3)	4 (6.3) [0.0-13.0]	3 (8.8) [0.0-19.8]
上部消化管	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下部消化管	0 (0)	2 (3.1)	1 (2.9)
歯肉	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)
血腫	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
皮膚	1 (8.3)	1 (1.6)	1 (2.9)
結膜下	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
軽微な出血	3 (25.0)	21 (32.8)	12 (35.3)
鼻出血	0 (0)	7 (10.9)	3 (8.8)
上部消化管	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)
下部消化管	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)
歯肉	1 (8.3)	3 (4.7)	1 (2.9)
血腫	2 (16.7)	7 (10.9)	2 (5.9)
皮膚	0 (0)	14 (21.9)	8 (23.5)
バスキュラーアクセス部位	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)

安全性解析対象集団/治験薬の初回投与から投与終了後2日目まで
*：パートBの重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血について算出。NA：0例又は1例の場合信頼区間は算出せず

【日本人集団での有効性・安全性】

パートBにおいて、Fontan手術後の日本人小児患者は、リバーロキサバン群8例、アスピリン群 1 例であった。リバーロキサバン群、アスピリン群ともに有効性主要評価項目である血栓性イベント（静脈又は動脈）は認められなかった。安全性主要評価項目である重大な出血は、リバーロキサバン群の 8 例中 1 例に認められ、アスピリン群では認められなかった。なお、Fontan手術後の日本人小児患者は、パートAには組入れなかった。

2)安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

①健康高齢者を対象とした単回投与試験（試験 11325）[35)]

60 歳以上の日本人健康高齢男女 64 例に本剤 10、20、30 及び 40mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 30mg 群で 4 例（悪心、嘔吐、血中アミラーゼ増加等）、40mg 群で 2 例（血中ブドウ糖増加、尿潜血陽性）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。なお、高用量での用量依存性薬力学的パラメータの上昇が予測されなかったことから、50mg 投与は実施されなかった。

②健康高齢者を対象とした反復投与試験（試験 12026）[36)]

65 歳以上の日本人健康高齢男女 36 例に本剤 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 10mg 群で 1 例（下痢）、20mg 群で 1 例［ALT、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）増加］に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

（参考）

〈心房細動患者〉

国内第Ⅲ相試験（試験 12620：J-ROCKET AF）[24)] における部分集団解析から以下の結果が得られた。

①腎障害患者

国内第Ⅲ相試験のベースライン時に中等度腎障害（クレアチニンクリアランス：30～49mL/min）を有する症例（n=141）は、本剤の用量を 10mg とした。これらの症例における安全性主要評価項目の発現率（27.76%/年）は、15mg が投与された正常腎機能又は軽度腎障害患者（50mL/min 以上、n=498）の発現率（15.64%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群の中等度腎障害患者における発現率（22.85%/年）と比べても高値であったが、重大な出血の発現率に差はなかった。

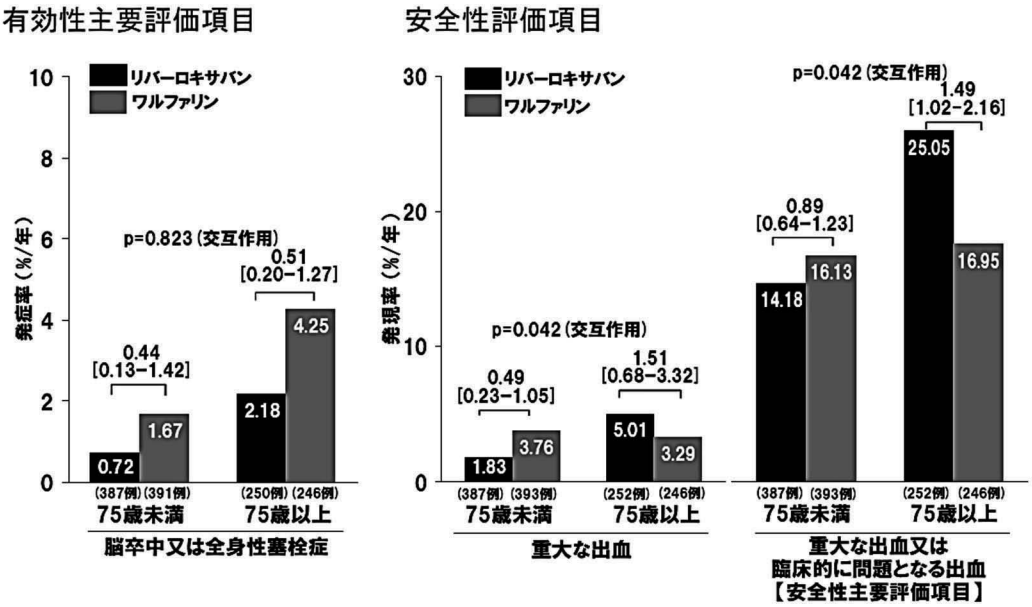
なお、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者では検討していない。

②高齢者

国内第Ⅲ相試験において、75 歳以上の部分集団（n=252）における安全性主要評価項目の発現率（25.05%/年）は、75 歳未満の部分集団（n=387）での発現率（14.18%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群における 75 歳以上の部分集団（n=246）での発現率（16.95%/年）と比べても高値であったが、頭蓋内出血の発現率は本剤群で低かった。

一方、75 歳以上での有効性主要評価項目の発症率（2.18%/年）は、75 歳未満の発症率（0.72%/年）と比べ高値であったが、ワルファリン群における 75 歳以上の部分集団での発症率（4.25%/年）と比べ低値であった。

国内第Ⅲ相試験における部分集団別解析（年齢別）

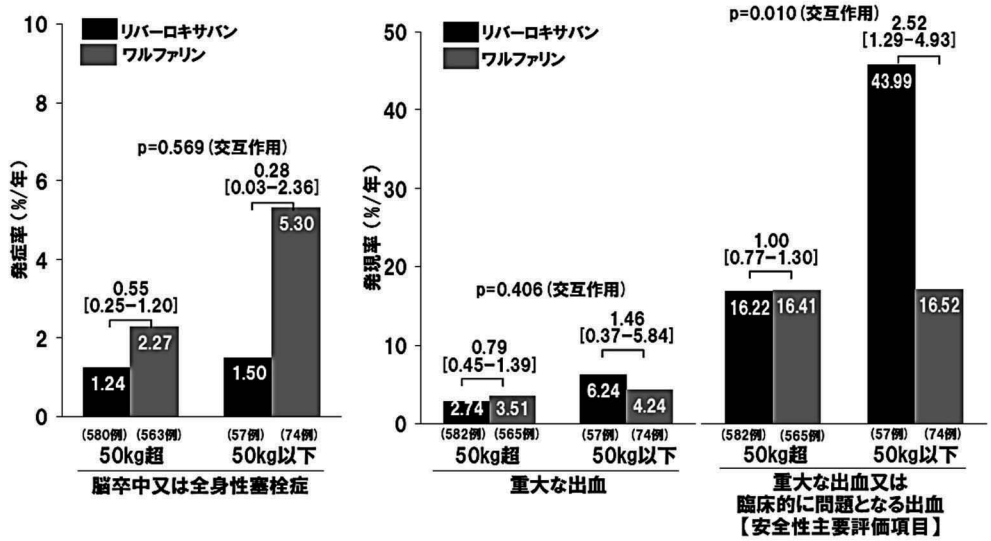


(%/年) は、患者 100 人当たりの１年間にイベントが発現する患者数を示し、以下の式により計算した。
(%/年)＝(イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計)×100×365.25
ハザード比[95%信頼区間]

③低体重

国内第Ⅲ相試験において、50kg 以下の部分集団（n=57）における安全性主要評価項目の発現率（43.99%/年）は、50kg を超える部分集団（n=582）での発現率（16.22%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群における 50kg 以下の部分集団（n=74）での発現率（16.52%/年）と比べても高値であったが、頭蓋内出血等の重大な出血の発現率に差はなかった。一方、50kg 以下での有効性主要評価項目の発症率（1.50%/年）は、50kg を超える集団での発症率（1.24%/年）と比べ高値であったが、ワルファリン群における 50kg 以下の部分集団での発症率（5.30%/年）と比べ低値であった。

国内第Ⅲ相試験における部分集団別解析（体重別）



(%/年) は、患者 100 人当たりの１年間にイベントが発現する患者数を示し、以下の式により計算した。
(%/年)＝(イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計)×100×365.25
ハザード比[95%信頼区間]

④肝障害

国内及び国外第Ⅲ相試験において、重大な肝疾患（急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変等）又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える患者は除外したため、これらの患者に関するデータは得られていない。

(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

【成人】

①特定使用成績調査（SPAF）－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－（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（SPAF）のために本剤を使用した患者を対象に、使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 10779 例（目標症例数 10000 例）
調査期間等	調査期間：2012 年 4 月～2019 年 3 月、観察期間：最長 7 年間
安全性検討事項	副作用の発現状況、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
有効性検討項目	SPAF に対する本剤使用実態下における有効性
主な結果	【安全性】 ・安全性解析対象 10664 例のうち 1416 例（13.3%）に副作用が発現し、内訳は鼻出血 143 例、血尿 96 例、貧血 94 例、皮下出血 81 例及び胃腸出血 65 例等であった。 ・低体重患者（体重 50kg 以下）における副作用発現割合は 14.4％（296/2057 例）で、体重が 50 kg 超の患者における副作用発現割合［13.2%（1035/7865 例）］と明確な差は認められなかった。 ・投与開始時の腎機能障害「有」患者での副作用発現割合は 17.1％（319/1870 例）であり、腎機能障害「無」患者での副作用発現割合［12.5%（1097/8794 例）］より高かった。 ・長期投与における安全性に関して、副作用の発現は、投与期間に伴って増加する傾向はなかった。 ・前治療薬（本剤投与前 30 日間）にワルファリンが使用された症例又はダビガトランが使用された症例での副作用発現割合はそれぞれ 13.8％（525/3808 例）及び 12.7%（209/1651 例）であり、前治療薬なしの症例での副作用発現割合［11.8%（458/3890 例）］と明確な差は認められなかった。 【有効性】 ・有効性解析対象 10628 例のうち、有効性イベント（虚血性脳卒中、出血性脳卒中、非中枢神経系塞栓症及び心筋梗塞）は 350 例（3.3%）に認められ、イベント発現率は 1.32/100 人年であった。

②特定使用成績調査（SPAF-QOL）－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（QOL 調査）－（終了）[37)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>ワルファリン投与時の治療満足度が、本剤（錠剤）の投与により改善されるか確認するとともに、本剤（錠剤）の使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。</td></tr>
<tr><td>調査方式</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>調査票回収症例数 694 例（目標症例数 725 例）</td></tr>
<tr><td>調査期間等</td><td>調査期間：2012 年 4 月～2016 年 3 月、観察期間：6 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>主な検討項目</td><td>患者満足度（ACTS 負荷・利益スコア、TSQM-II 有効性・副作用・利便性・全般的満足度スコア）、出血、血栓塞栓症</td></tr>
<tr><td>主な結果</td><td>本剤投与 3 又は 6 ヵ月後の ACTS 負荷スコアは投与開始時よりも有意に改善した。TSQM の 4 つのスコアも同様に有意に改善した。

イグザレルト投与前後における QOL スコア
<table>
<tr><td colspan="2">患者満足度スコア</td><td>投与開始前</td><td>3 ヵ月後</td><td>6 ヵ月後</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACTS</td><td>負荷</td><td>51.0±7.6</td><td>54.6±6.3*</td><td>54.5±6.5*</td></tr>
<tr><td>利益</td><td>10.1±2.8</td><td>10.2±3.1*</td><td>10.1±3.1*</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TSQM-II</td><td>有効性</td><td>61.3±13.4</td><td>65.1±13.0*</td><td>65.5±13.4*</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>82.5±20.4</td><td>86.0±19.2*</td><td>87.0±19.4*</td></tr>
<tr><td>利便性</td><td>60.5±13.7</td><td>67.1±13.1*</td><td>68.8±13.1*</td></tr>
<tr><td>全般的満足度</td><td>59.9±13.9</td><td>65.4±13.5*</td><td>65.6±14.4*</td></tr>
</table>
*p＜0.001（1 標本 t-検定、Wilcoxon 符号順位検定）

安全性解析対象 691 例のうち 59 例（8.5%）に副作用が発現し、内訳は鼻出血 8 例、血尿 6 例、及び皮下出血 5 例等であった。39 例（5.7%）に出血が発現し、そのうち 4 例（0.6%）が重大な出血、1 例（0.1%）が頭蓋内出血であった。また、有効性解析対象症例 665 例中、4 例（0.6%）に虚血性脳卒中が発症した。</td></tr>
</table>

QOL: quality of life、ACTS: Anti-Clot Treatment Scale、
TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

③特定使用成績調査（成人 VTE）－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－（終了）

目的	DVT 及び PE の治療のために本剤を使用した患者を対象に、使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因等を把握する。
調査方式	中央登録方式と連続調査方式の併用
症例数	調査票回収症例数 2396 例（目標症例数 1250 例以上）
調査期間等	調査期間：2015 年 9 月～2021 年 3 月、観察期間：2 年間
安全性検討項目	副作用の発現状況、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
有効性検討項目	DVT 及び PE に対する本剤使用実態下における有効性
主な結果*1	【安全性】 ・安全性解析対象 2387 例のうち 304 例（12.7%）に副作用が発現し、内訳は、血尿 35 件、貧血 23 件、鼻出血、皮下出血および重度月経出血 各 14 件、メレナおよび肝機能異常 各 12 件等であった。 ・低体重患者（体重 50kg 以下）における副作用発現割合は 11.6%（61/526 例）であり、体重が 50kg 超の患者における副作用発現割合［12.4%（221/1777 例）］と明確な差は認められなかった。 ・投与開始時に腎疾患「有」患者での副作用発現割合は 20.8%（46/221 例）であり、腎疾患「無」患者での副作用発現割合［11.2%（241/2148 例）］より高かった。 ・長期投与における安全性に関して、副作用の発現は、投与期間に伴って増加する傾向はなかった。 ・維持治療のために本剤を投与された症例 362 例において、前治療薬（本剤投与前 3 カ月間）に他の経口抗凝固薬が投与されていた症例での副作用発現割合は 8.9%（21/236 例）であり、前治療薬なしの症例での副作用発現割合［10.3%（13/126 例）］と差は認められなかった。 【有効性】 ・有効性解析対象 2386 例のうち、PE 又は DVT の再発は 2.2%の症例（53 例）に認められた。

④特定使用成績調査：イグザレルト特定使用成績調査（小児 Fontan 手術後）（実施予定）

目的	小児の Fontan 手術後患者を対象として、本剤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」、「長期投与における安全性」、「CYP3A4 阻害剤との併用」、及び「腎障害のある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」を含む）を収集し、評価・検討する。また、血栓性イベントの発現状況に関連する情報も収集する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数：50 例（安全性解析対象症例）（なお、症例登録期間内に目標症例数に到達した場合でも症例登録期間内は症例登録を継続する）
調査期間等	実施予定期間：本効能での追加承認日から 2.5 年間 症例登録予定期間：本効能での追加承認日から 2 年間（契約締結前の投与開始例の症例登録も可とする。また、その場合、施設内での登録の連続性は確保することとする。） 観察期間：同意撤回、追跡不能又は死亡のために不可能とならない限り、本剤投与開始から少なくとも 6 ヵ月間観察することとし、最長で 2 年経過時まで追跡調査を行う
安全性検討項目	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、長期投与における安全性、CYP3A4 阻害剤との併用、腎障害のある患者における安全性、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

⑤製造販売後データベース調査－下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制－（実施中）

実臨床下で下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象として、本剤とアスピリンを併用したときの出血発現状況に関連する情報を収集する。また、長期投与における心血管死に関連する情報について、本剤非投与群の情報も収集して比較検討する。

【小児】

製造販売後データベース調査（小児 VTE）（実施中）

小児の VTE 患者を対象として、本剤及び参照群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を収集する。また、再発性 VTE の発現状況に関連する情報も収集する。

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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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、ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物

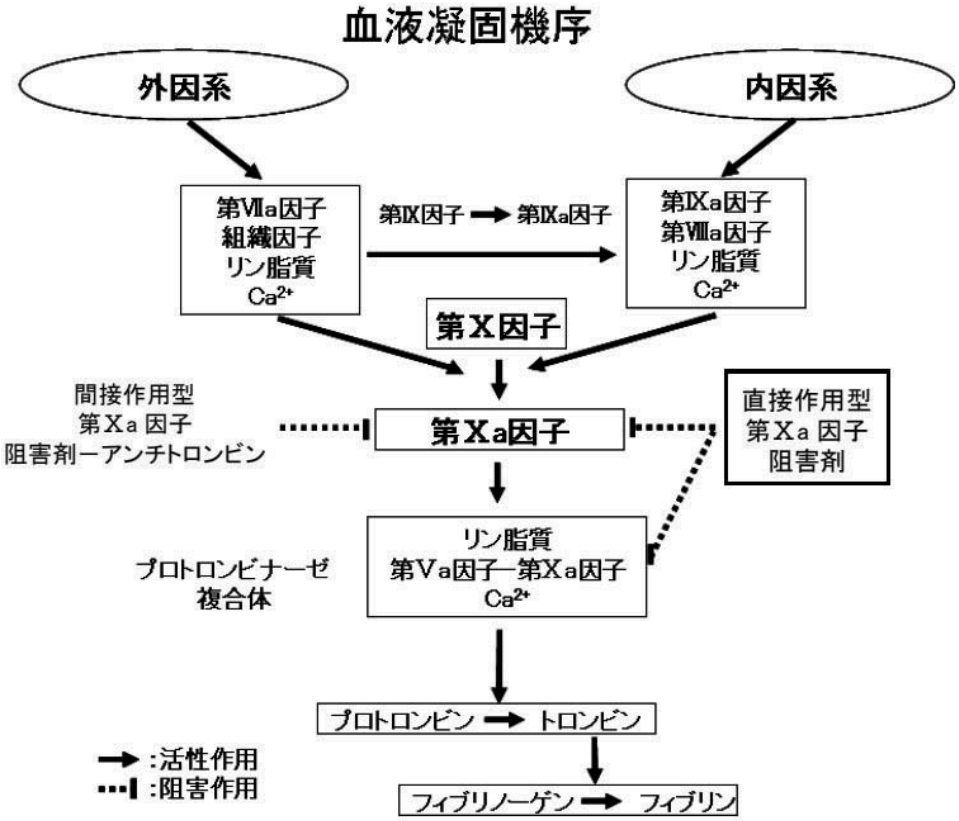
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [38)]

活性化血液凝固第Ｘ因子（第 Xa 因子）は、内因系及び外因系凝固カスケードの合流点に位置する凝固因子であり、血液凝固反応の中心的な役割を担っている。セリンプロテアーゼである第 Xa 因子は、プロトロンビンをトロンビンに転換し、その結果、第 Xa 因子１分子により 1000 分子以上のトロンビンが生成される。

リバーロキサバンは、経口投与により、選択的かつ直接的に血漿中遊離型及びプロトロンビナーゼ複合体結合型の第 Xa 因子の活性部位に結合することでこれを阻害し、トロンビンの生成を抑制することで抗凝固作用を発揮する。



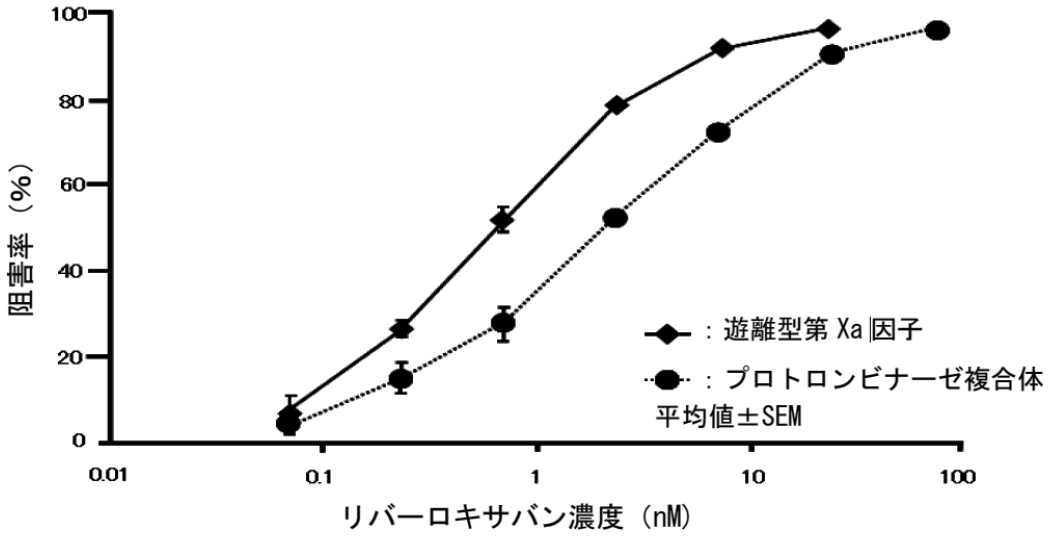
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト第 Xa 因子阻害作用[39)]

ヒト第 Xa 因子に対して、リバーロキサバンは濃度依存的に第 Xa 因子を阻害し、阻害定数（Ki）値は 0.4nM であった。

また、リバーロキサバンは、血漿中遊離型及びプロトロンビナーゼ複合体結合型の第 Xa 因子によるトロンビン生成を濃度依存的に抑制し、その 50％阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ 0.7nM 及び 2.1nM であった。

ヒト第 Xa 因子及びプロトロンビナーゼ複合体活性に対する阻害作用



2) 他のセリンプロテアーゼに対する選択的阻害作用[39)]

リバーロキサバンは 23 及び 69μM（10 及び 30mg/L）の濃度で、トリプシン及びカリクレインの活性を軽度に阻害したが、臨床での血漿中濃度 0.58μM（238μg/L、15mg 1 日 1 回を投与した際の C_{max} に相当）に比べ高濃度であり、臨床において影響を及ぼすような作用ではなかった。また第Ⅶa 因子、第Ⅸa 因子、トロンビン、プラスミン、活性化プロテイン C 等に対して、リバーロキサバンは影響を及ぼさなかった。

結論として、トロンビンをはじめとする他のセリンプロテアーゼに対して、リバーロキサバンが作用する濃度は第 Xa 因子に作用する濃度と比べると 10000 倍以上の開きがあり、第 Xa 因子に対する高い選択性が認められた。

3) ヒト第 Xa 因子に対する結合及び解離速度[40)]

リバーロキサバン存在下及び非存在下におけるヒト第 Xa 因子による合成基質の加水分解速度から算出したリバーロキサバンの第 Xa 因子との結合速度定数（k_{on}）は $1.7\times10^{7}M^{-1}s^{-1}$、解離速度定数（$k_{off}$）は $5\times10^{-3}s^{-1}$、平均結合持続時間は 200 秒であった。

4) 抗凝固作用[39)]

ヒト及び各種動物の血漿において、リバーロキサバンはプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を延長させ、ヒト血漿において凝固時間を 2 倍延長させるのに必要な濃度は 0.23 及び 0.69μM であった。

PT 及び aPTT を 2 倍延長させるのに必要なリバーロキサバン濃度

	凝固時間 2 倍延長濃度(μM)	
	PT	aPTT
ヒト	0.23±0.02	0.69±0.09
ウサギ	0.12±0.01	1.97±0.49
ラット	0.30±0.02	2.09±0.19
マウス	0.15±0.02	0.57±0.10
イヌ	0.23±0.03	1.19±0.17

Mean±SEM (n=4-12)

5) 血栓症モデルにおける抗血栓作用

①ラット機械的傷害誘発静脈及び動脈血栓症モデル[41)]

ラット（Wistar）の頚静脈及び頚動脈に機械的傷害を加えて血栓形成誘発したモデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは用量依存的に血栓重量を低下させ、50%有効用量（ED_{50}）は静脈で 2mg/kg、動脈では 10mg/kg であった。エノキサパリンも同様に血栓重量を低下させ、ED_{50} はいずれも 1～3mg/kg であった。

ラット機械的傷害誘発血栓形成モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	血栓形成の抑制率 (%)*	
		頚静脈	頚動脈
リバーロキサバン(po)	1 3 10	40±7 61±12 80±5	12±15 34±16 51±14
エノキサパリン(iv)	1 3 10	44±8 73±15 71±17	20±20 89±7 88±9

リバーロキサバンは血栓誘発 90 分前、エノキサパリンは 15 分前に投与
Mean±SEM (n=18-20)、* : %change of vehicle control

②ラット静脈うっ血性血栓症モデル[39),42)]

ラット（Wistar）静脈うっ血性血栓症モデルを用いて、リバーロキサバンを静脈内投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.1mg/kg であった。また、用量依存的に第 Xa 因子活性を阻害し、PT を延長させた。エノキサパリンも同様に血栓形成を抑制し、ED_{50} は 0.04mg/kg であったが、第 Xa 因子活性に対しては、ED_{50} を超える用量では用量依存性に阻害するものの、ED_{50} 以下の用量では阻害しなかった。

ラット静脈うっ血性血栓症モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	血栓形成抑制 (%)*	第 Xa 因子活性抑制 (%)*	PT 延長 (X-倍率)**
リバーロキサバン (iv)	0.03	8±18	24±4	1.2±0.1
	0.1	58±8	32±5	1.8±0.3
	0.3	86±3	65±3	3.2±0.5
	1	86±3	79±4	4.6±0.2
エノキサパリン (iv)	0.01	14±21	4±6	—
	0.03	47±13	-1±7	
	0.1	72±10	21±4	
	0.3	96±1	50±4	
	1	97±1	84±1	

リバーロキサバン、エノキサパリンは組織因子（TF）誘発約 15 分前に投与、-：実施せず
Mean±SEM (n=10)、*：%change of vehicle control、**：vehicle control の倍率

③ラット AV シャントモデル [39),43)]

ラット（Wistar）頚動静脈（AV）シャントモデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン皮下投与と比較した。リバーロキサバンは用量依存的に血栓形成を抑制し、用量反応曲線から算出した ED_{50} は 5mg/kg であった。また、リバーロキサバンは血栓形成抑制の ED_{50} で、第 Xa 因子活性、トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）及び PT をそれぞれ約 74%、約 76%及び約 3.2 倍抑制あるいは延長すると推定された。エノキサパリンも用量依存的に血栓形成を抑制し、ED_{50} は 21mg/kg であった。

ラット AV シャントモデルに対する作用

薬剤 (投与経路) 用量 (mg/kg)	血栓形成抑制 (%)*	aPTT 延長 (X-倍率)**	PT 延長 (X-倍率)**	FXa 抑制(%)*	TAT 抑制(%)*
リバーロキサバン(po)					
1	-14±7	nd	1.71±0.16	38±5	26±9
2	16±5	1.12±0.05	1.80±0.09	46±3	51±10
3	41±7	nd	2.38±0.20	61±2	75±14
6	51±6	1.40±0.02	3.66±0.36	78±2	78±4
10	73±2	1.77±0.07	5.06±0.14	89±2	105±4
エノキサパリン(sc)					
3	13±7	1.00±0.02			56±8
10	36±6	1.75±0.12			57±8
30	50±7	2.58±0.08	—	—	61±7
100	85±21	8.43±0.68			87±2

リバーロキサバンは麻酔前 60、90 分に経口投与、エノキサパリンは 60 分前に皮下投与、
Mean±SEM (n=5-18)、FXa：第 Xa 因子活性、*：%change of vehicle control、**：vehicle control の倍率、
nd：not determined、-：実施せず

④ウサギ AV シャントモデル [39),44)]

ウサギ（NZW）AV シャントモデルを用いて、リバーロキサバンを経口又は静脈内投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン皮下投与と比較した。リバーロキサバンは経口投与において、血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.6mg/kg であった。また用量依存的に内因性第 Xa 因子活性を阻害し、PT を延長した。この結果より、本剤の血栓形成抑制の ED_{50} である 0.6mg/kg で、第 Xa 活性をほぼ完全に阻害（約 90%）するが、PT に対しては軽微延長（約 1.2 倍）に留まると推定された。

静脈内投与においてもリバーロキサバンは用量依存性に血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.6mg/kg であった。また aPTT、PT を延長したが、PT において延長は顕著であった。

ウサギ AV シャントモデルに対する作用

薬剤 (投与経路) 用量 (mg/kg)	血栓形成抑制 (%)*	PT 延長 (X-倍率)**	aPTT 延長 (X-倍率)**	第 Xa 因子活性 抑制(%)*
リバーロキサバン(po) 0.3 1 3	 17±25 55±5 68±11	 1.07±0.03 1.32±0.05 2.11±0.25	—	 59±9 91±9 100±10
リバーロキサバン(iv) 0.1 0.3 1 3	 4±10 40±10 58±5 83±7	 1.25±0.02 2.19±0.13 3.48±0.24 8.60±0.58	 1.05±0.07 1.25±0.11 2.27±0.11 nd	—
エノキサパリン(sc) 0.3 1 3 10	 10±7 43±5 62±9 84±6	—	—	—

リバーロキサバンは処置 90 分前に経口投与、又は処置直前に静脈内投与。エノキサパリンは処置直前に静脈内投与、Mean±SEM (n=5-12)、* : %change of vehicle control、** : vehicle control の倍率、nd : not determined、- : 実施せず

⑤マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル [45)]

マウス（NMRI）TF 誘発血栓塞栓症モデルを用いて、リバーロキサバン（0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg）を静脈内投与した際の血栓塞栓による死亡に対する作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは、用量依存的にマウスの生存率を増加させ、ED_{50} は 0.32mg/kg であった。エノキサパリンも同様に生存率を増加させ、ED_{50} は 7.13mg/kg であった。

⑥ラット TF 誘発凝固亢進モデル [46)]

ラット（Wistar）TF 誘発血液凝固亢進モデルを用いて、TAT 濃度を指標とした血液凝固機能に対するリバーロキサバン（0.0009～0.9mg/kg）を静脈内投与した際の作用について、メラガトラン（本邦未承認）と比較した。

リバーロキサバンは、用量依存的に TAT 生成を抑制し、0.27mg/kg で TAT 生成を完全に抑制した。0.0027mg/kg 以下では TAT 生成に影響を及ぼさなかった。メラガトランは 0.35mg/kg で完全に TAT 生成を抑制したが、0.012～0.035mg/kg の低用量では TF 誘発性凝固を亢進する傾向を示した。

6) 止血に及ぼす影響 [39),47)]

ラット（Wistar）尾出血モデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の止血に及ぼす影響をエノキサパリン皮下投与と比較した。ラット血栓モデル（AV シャントモデルなど）において、リバーロキサバン 3mg/kg の経口投与により 34～61%の血栓形成抑制効果を認めたが、この用量においては出血時間に影響を認めなかった。血栓形成抑制効果の ED_{50} を超える 6 及び 10mg/kg で出血時間に約 2 倍～3 倍の延長が認められた。

エノキサパリンの皮下投与において、約 36%の血栓形成抑制効果を認めた 10mg/kg の用量では、出血時間は 2 倍に延長していた。

以上のことから、リバーロキサバンのラットにおける血栓形成抑制/出血リスク比は良好であると考えられた。

ラット尾出血モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	出血時間 (X-倍率)[a]	aPTT 延長 (X-倍率)[a]	PT 延長 (X-倍率)[a]
リバーロキサバン (po)	3	0.96±0.06	1.14±0.02	1.99±0.12
	6	2.06±0.23	1.04±0.02	4.35±0.73
	10	2.73±0.17	1.39±0.06	3.59±0.34
エノキサパリン (sc)	3	1.01±0.03	1.97±0.12	－
	10	1.95±0.19	3.27±0.18	－
	30	2.3[b]	3.90±0.19	－

Mean±SEM (n=10)、a：vehicle control の倍率、b：出血時間＞600 秒 (9 例)、－：実施せず

7) 血小板凝集への影響 [48)]

リバーロキサバンの血小板凝集に及ぼす影響を検討した。ヒト多血小板血漿にリバーロキサバン 2.3～230μM を加え、血小板凝集誘発物質（コラーゲン、トロンボキサンアナログ[U46619] 及びアデノシン二リン酸[ADP] など）とインキュベートしたところ、リバーロキサバンは高濃度においても血小板凝集に影響を及ぼさなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

（参考）

リバーロキサバン（以降、本剤）の有効性および安全性に関する成人を対象とした臨床試験は、特記しない限りすべて錠剤を用いた成績である。

1) 第Xa 因子活性に対する作用

日本人健康成人男子 32 例に本剤 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与した試験で、第 Xa 因子活性阻害率は投与後 0.5～4 時間に最高値に到達し、24 時間目の時点でベースラインの-3～16%に戻った。第 Xa 因子活性阻害率は 44.4～70.0%の範囲にあり、用量漸増に伴い上昇した。

PT、aPTT 及び Heptest®（凝固時間）はそれぞれベースラインの 2.52 倍、1.73 倍、及び 2.41 倍に延長した [6]。

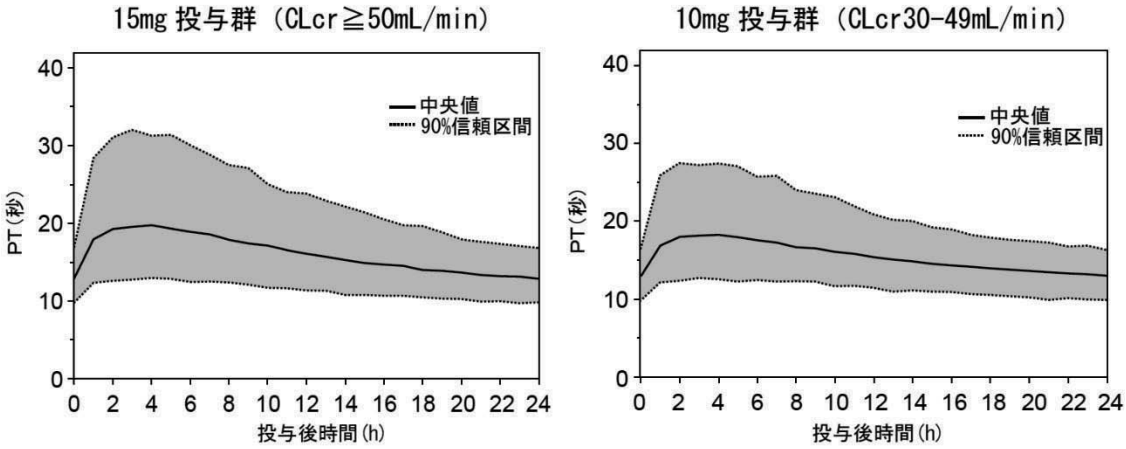
注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

2) プロトロンビン時間（PT）に対する作用

国内第Ⅲ相試験 J-ROCKET AF における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データから得られた母集団 PK-PD モデルを用い[49]、本剤 15mg 及び 10mg（錠剤）投与群それぞれ 1000 例の仮想患者における本剤反復投与後の定常状態での PT の推移をシミュレーションした。推定した PT はリバーロキサバンに対して感受性が高いとされているネオプラスチンプラス®（PT 試薬）[50]を用い測定した際の値である。

本剤反復投与後の定常状態における PT は、以下のような推移を示すと考えられた。

母集団 PK-PD モデルから得られたリバーロキサバン投与時の PT（秒）の推移（シミュレーション）



母集団 PK-PD モデルから得られたリバーロキサバン投与時の PT（秒）（シミュレーション）

投与後時間 (h)	PT (秒)	
	15mg 投与群 (CLcr≧50mL/min)	10mg 投与群 (CLcr30-49mL/min)
4	19.7 [13.8-31.3]	18.3 [13.4-27.4]
12	16.1 [12.1-23.9]	15.4 [12.0-20.8]
24	12.9 [10.2-16.8]	13.0 [10.4-16.3]

中央値 [90%信頼区間]、CLcr：クレアチニンクリアランス

注）プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、aPTT 等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。投与にあたっては、臨床症状を注意深く観察し、出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

［リバーロキサバン（以降、本剤）の成人を対象とした臨床試験は、特記しない限りすべて錠剤を用いた成績である。］

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

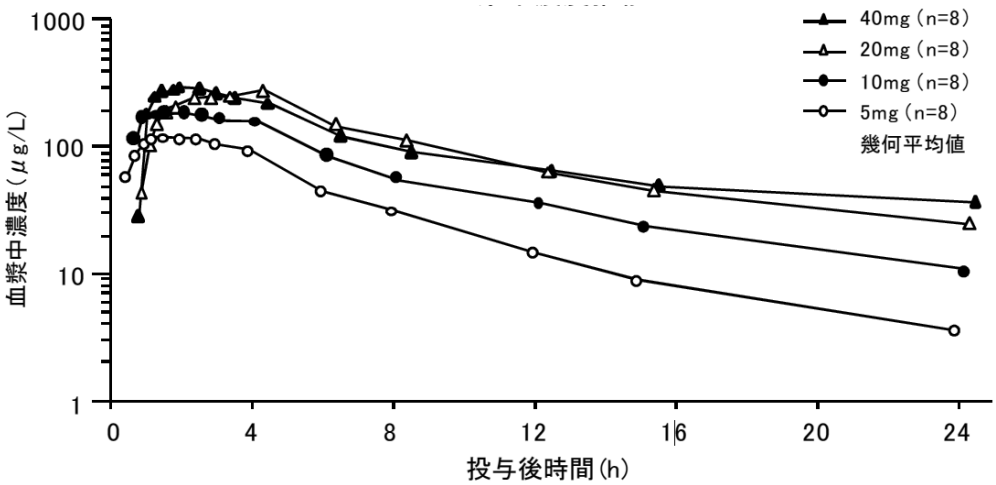
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人/単回投与

①リバーロキサバン錠（5、10、20 及び 40mg）[6)]

日本人健康成人男子 32 例にリバーロキサバン錠 5、10、20 又は 40mg を空腹時に単回経口投与した際、血漿中リバーロキサバン濃度は投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 5～13 時間であった。本剤の 1 回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。

リバーロキサバン錠 5、10、20 及び 40mg 単回投与時の血漿中濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}* (h)	$t_{1/2}$ (h)
5mg	815.5/13.2	141.3/14.5	1.4 (0.5～2.5)	5.7/19.8
10mg	1564/24.5	226.9/18.7	1.4 (0.5～4.0)	7.1/35.3
20mg	2777/26.9	341.7/29.6	3.3 (0.5～4.0)	8.9/50.1
40mg	3051/21.3	329.4/26.1	1.4 (0.5～2.0)	12.6/40.0

AUC：濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
*：中央値 (範囲)、それ以外は幾何平均値/幾何変動係数（CV%）、n=8

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

②リバーロキサバン錠（2.5、5 及び 10mg）（外国人データ）[7)]

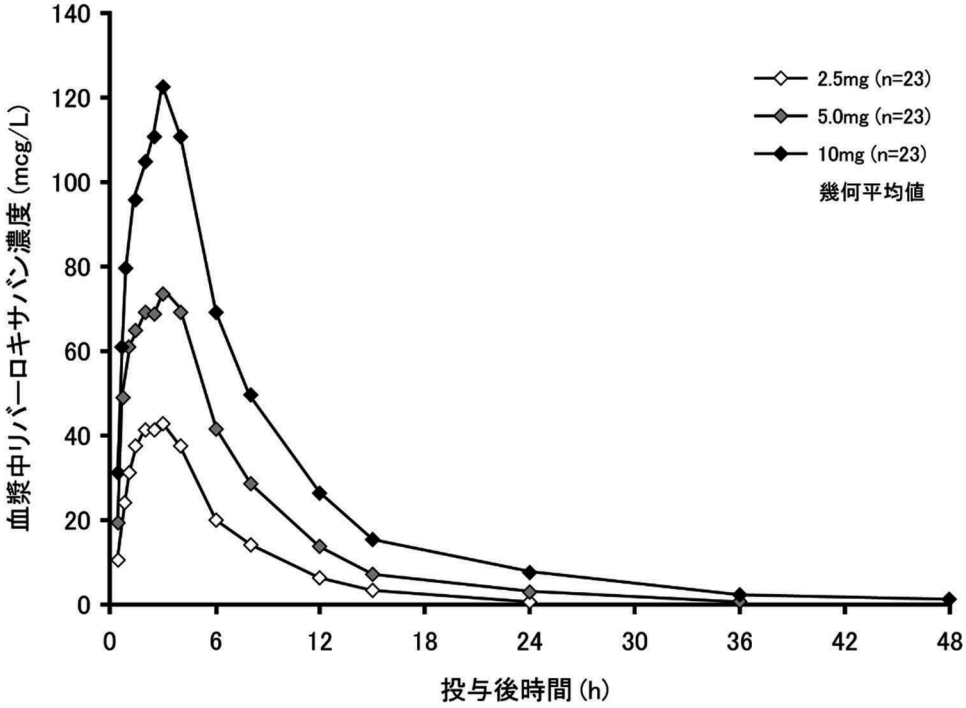
健康成人男子 23 例に本剤 2.5、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与した際、血漿中リバーロキサバン濃度は投与後 0.75～6 時間に C_{max} に達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 4～11 時間であった。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}* (h)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg	321/28.8	52.0/28.1	2.0 (0.75～4.0)	4.99/28.8
5mg	626/18.8	90.6/24.0	1.5 (0.75～6.0)	6.79/33.4
10mg	1110/25.2	138/29.7	2.5 (1.0～4.0)	10.8/42.2

*：中央値 (範囲)、それ以外は幾何平均値/幾何CV%、n=23

リバーロキサバン錠 2.5、5 及び 10mg を空腹時投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移



本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

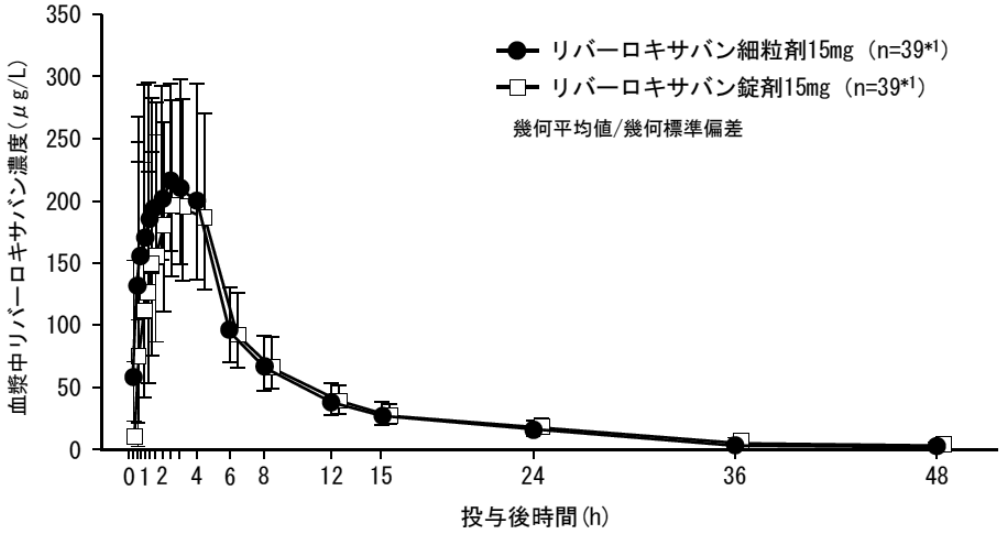
③製剤の生物学的同等性試験

③-1 リバーロキサバン錠とリバーロキサバン細粒分包の生物学的同等性試験 [51),52)]

本試験は、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー法で実施した。

日本人健康成人男子 40 例にリバーロキサバン細粒剤 15mg 及び錠剤 15mg をそれぞれ空腹時単回経口投与した際、両者の薬物動態パラメータ（AUC_t 及び C_{max}）の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であり、細粒剤 15mg と錠剤 15mg が生物学的に同等であることが示された [51)]。

リバーロキサバン細粒剤 15mg 及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



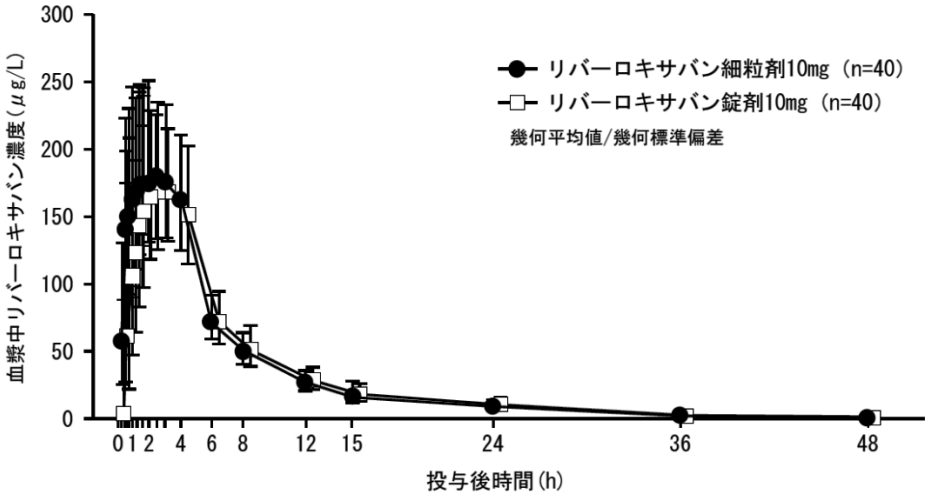
リバーロキサバン細粒剤 15mg 及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン細粒剤 15mg (n=39*1)	リバーロキサバン錠剤 15mg (n=39*1)
AUC_t (μg・h/L)	1870/23.3	1820/21.3
C_{max} (μg/L)	253/25.0	248/30.2
t_{max} (h) *2	2.5 (0.5-4.0)	2.0 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.94/46.4	9.23/58.8*3

*1：1 例が第 1 期の退院後に同意撤回したため試験を中止した。
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%
*3：n=38

同様に、日本人健康成人男子 40 例にリバーロキサバン細粒剤 10mg 及び錠剤 10mg を投与した際、両者の薬物動態パラメータに差はみられず、細粒剤 10mg と錠剤 10mg も生物学的に同等であると判定された[52)]。

リバーロキサバン細粒剤 10mg 及び錠剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



リバーロキサバン細粒剤 10mg 及び錠剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン細粒剤 10mg (n=40)	リバーロキサバン錠剤 10mg (n=40)
AUC_t (μg・h/L)	1440/20.7	1390/20.0
C_{max} (μg/L)	217/23.4	215/25.0
t_{max} (h)*	1.5 (0.5-4.0)	1.75 (0.75-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.38/40.0	8.25/42.4

*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%

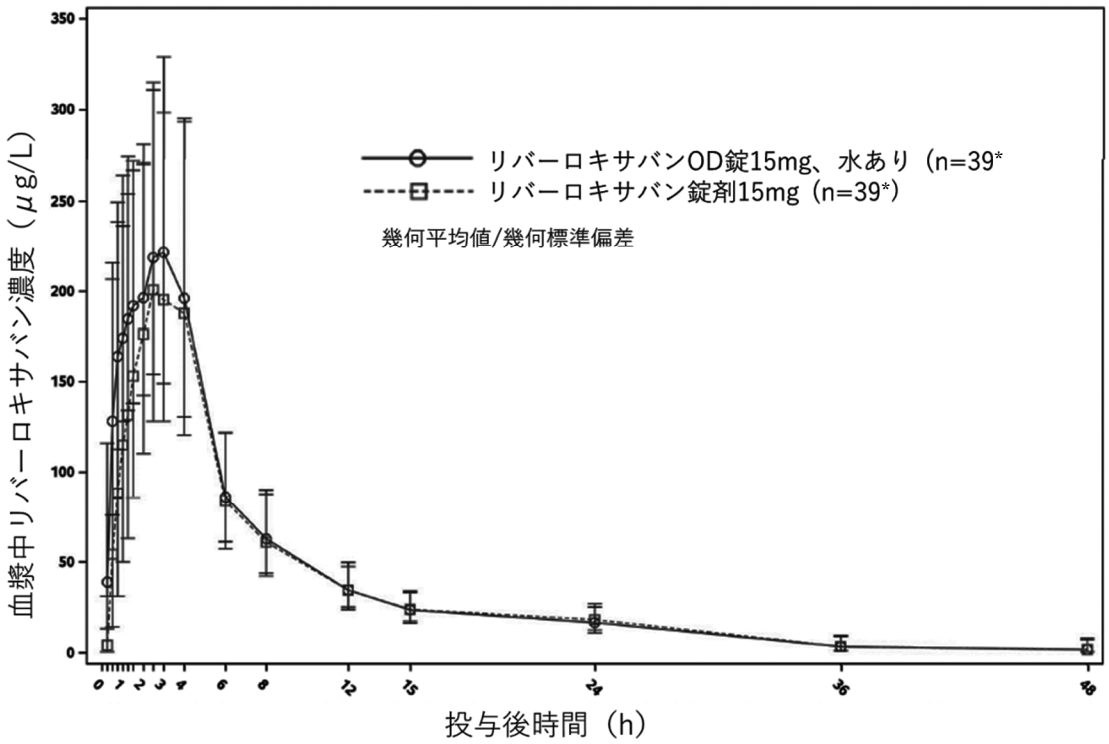
注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

③-2 リバーロキサバン錠とリバーロキサバン OD 錠の生物学的同等性試験[53),54)]

本試験は、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー法で実施した。

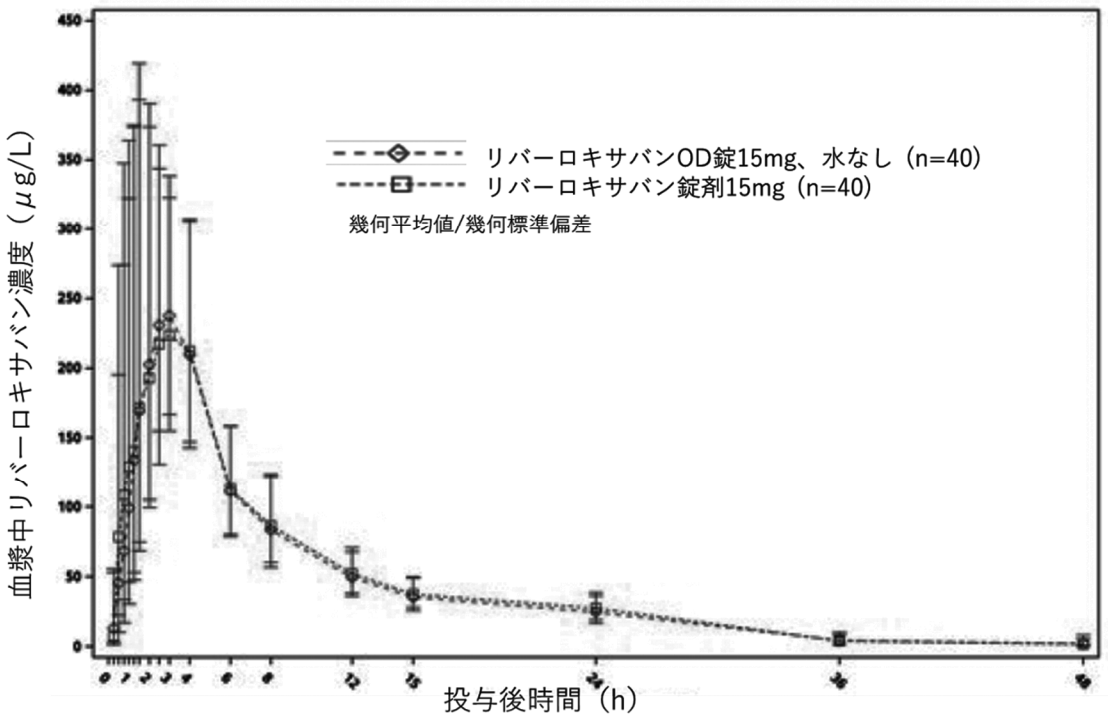
日本人健康成人男性 80 例中、40 例にはリバーロキサバン OD 錠 15mg を水で服用（水あり）及び錠剤 15mg を服用させ、40 例にはリバーロキサバン OD 錠 15mg を水なしで服用（水なし）及び錠剤 15mg を服用させた。いずれも空腹時に単回経口投与し、リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg は約 150mL の水とともに服用させた。その結果、OD 錠服用時の水の有無に関わらず、両製剤の薬物動態パラメータ（AUCt 及び C_{max}）の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であり、OD 錠 15mg と錠剤 15mg は生物学的に同等であることが示された[53)]。

リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



*：1 例が有害事象（急性気道感染症）により試験を中止した。

リバーロキサバン OD 錠 15mg（水なし）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 15mg 水あり　(n=39*1)	リバーロキサバン錠剤 15mg (n=39*1)
AUC_t (μg・h/L)	1800/27.3	1710/27.8
C_{max} (μg/L)	265/31.9	248/31.7
t_{max} (h)*2	2.5 (0.5-4.0)	2.0 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.19/55.9	9.38/61.2
CL/F (L/h)	7.92/26.8	8.30/27.9

CL/F：見かけの全身クリアランス
*1：1 例が有害事象（急性気道感染症）により試験を中止した。CL/F 及び $t_{1/2}$ については n=38
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

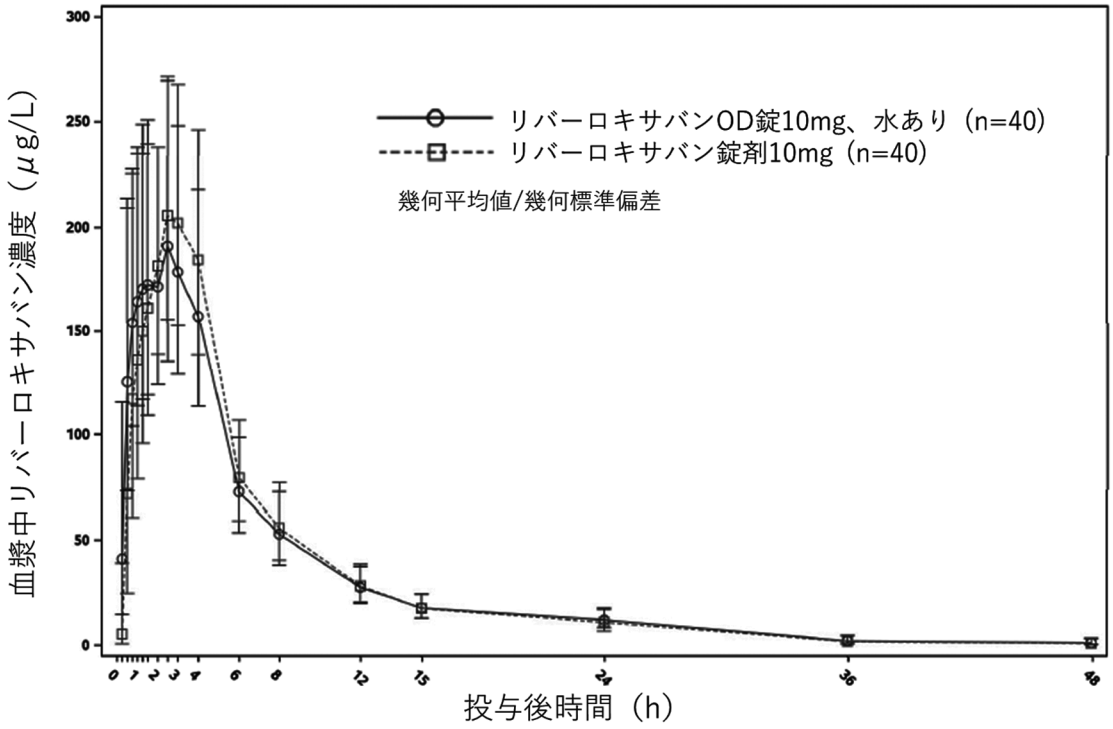
リバーロキサバン OD 錠 15mg（水なし）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 15mg 水なし　(n=40)	リバーロキサバン錠剤 15mg (n=40)
AUC_t (μg・h/L)	2150/26.6	2170/27.1
C_{max} (μg/L)	290/33.0	284/31.7
t_{max} (h)*	2.0 (0.75-4.0)	2.0 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.76/53.6	7.79/45.4
CL/F (L/h)	6.70/27.9	6.72/28.1

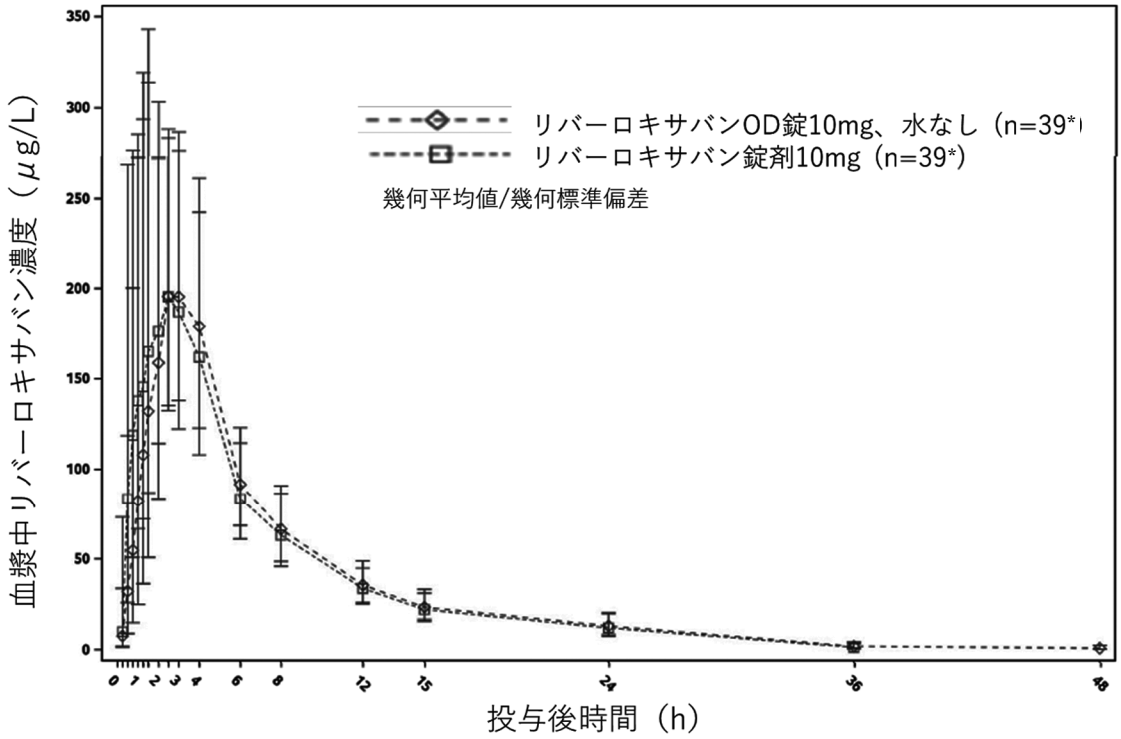
*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

同様に、日本人健康成人男性 80 例（OD 錠の水あり又は水なしの服用条件別に各 40 例）にリバーロキサバン OD 錠 10mg 及び錠剤 10mg を投与した際にも、両製剤は生物学的に同等であることが示された[54]。

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水あり）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



リバーロキサバン OD 錠 10mg（水なし）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



*：1 例が同意撤回により試験を中止した。

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水あり）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 10mg 水あり (n=40)	リバーロキサバン錠剤 10mg (n=40)
AUC_t (μg・h/L)	1460/23.6	1510/18.1
C_{max} (μg/L)	230/27.2	245/22.1
t_{max} (h)*	1.5 (0.5-4.0)	2.5 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.37/43.6	8.09/52.4
CL/F (L/h)	6.70/23.1	6.45/17.5

*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水なし）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 10mg 水なし (n=39*1)	リバーロキサバン錠剤 10mg (n=39*1)
AUC_t (μg・h/L)	1580/26.9	1530/30.2
C_{max} (μg/L)	240/28.0	231/35.5
t_{max} (h)*2	2.0 (0.5-4.0)	1.5 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.99/33.1	6.50/31.4
CL/F (L/h)	6.23/26.0	6.42/29.1

*1：1 例が同意撤回により試験を中止した。
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

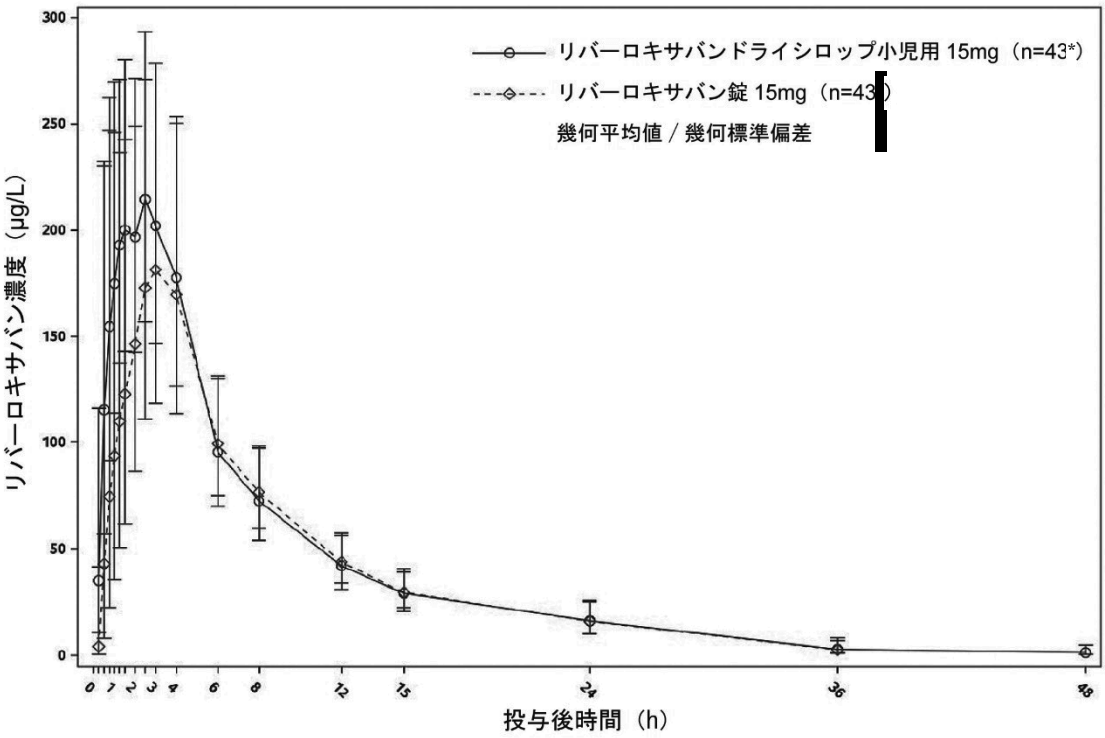
注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

③-3 リバーロキサバン錠とリバーロキサバンドライシロップの生物学的同等性試験 [55),56)]

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー法で実施した。

日本人健康成人男性 44 例に、リバーロキサバンをドライシロップとして 15mg とリバーロキサバン錠 15mg をそれぞれ空腹時に単回経口投与した際、両製剤の薬物動態パラメータ（AUC_t 及び C_{max}）の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準 0.8～1.25 の範囲内であり、ドライシロップ 15mg と錠剤 15mg は生物学的に同等であることが示された [55)]。

リバーロキサバンドライシロップ 15mg 及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



*：1 例が有害事象により試験を中止した

リバーロキサバンドライシロップ 15mg 及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバンドライシロップ 小児用 15mg （n=43*1)	リバーロキサバン 錠剤 15mg （n=43*1)
AUC_t (μg・h/L)	1840/23.9	1720/23.6
C_{max} (μg/L)	256/23.1	222/28.4
t_{max} (h)*2	1.50(0.500-4.00)	2.50 (0.500-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.90/50.7	7.98/55.0

*1：1 例が有害事象により試験を中止した
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

リバーロキサバンドライシロップの懸濁液10mgとリバーロキサバン錠10mgは、生物学的同等性試験により生物学的に同等であることを確認した。リバーロキサバン錠10mgとリバーロキサバン錠2.5mgの生物学的同等性についても、溶出試験により確認した[56]。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

2) 症候性深部静脈血栓症（DVT）及び症候性肺塞栓症（PE）の成人患者[57]

成人の症候性 DVT 患者及び症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。

用法及び用量	$AUC_{0\text{-}24,ss}$※ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$※ (μg/L)
15mg 1 日 1 回	2977.5 (36.8)	276.9 (19.8)
15mg 1 日 2 回	5955.0 (36.8)	363.0 (26.7)

$AUC_{0\text{-}24,ss}$：定常状態における投与 0 時間から 24 時間までの AUC、$C_{max,ss}$：定常状態における C_{max} 幾何平均値（幾何 CV（%））※：合計 72 例の血漿中濃度データに基づく推定値

3) 小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者

［「Ⅶ.10. ■小児における薬物動態 小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者① 」の項（P.126）参照］

(3) 中毒域

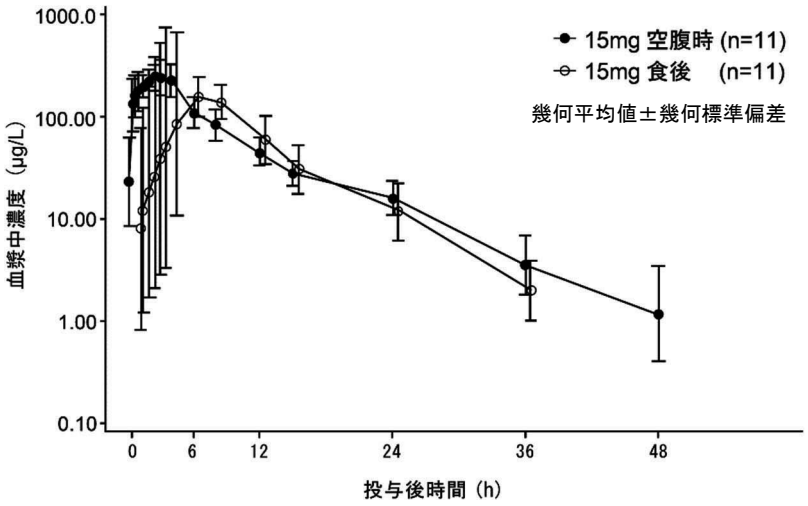
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■食事の影響[58)]

日本人健康成人男子 11 例に、本剤 15mg を空腹時又は食後（900kcal、脂肪のエネルギーが占める割合 30%）に単回投与した際、食後投与時には t_{max} の遅延が認められたが、AUC、C_{max} に影響は認められなかった。

リバーロキサバン 15mg を空腹時又は食後に投与した際の血漿中濃度推移



リバーロキサバン 15mg を空腹時又は食後に投与した際の薬物動態パラメータ

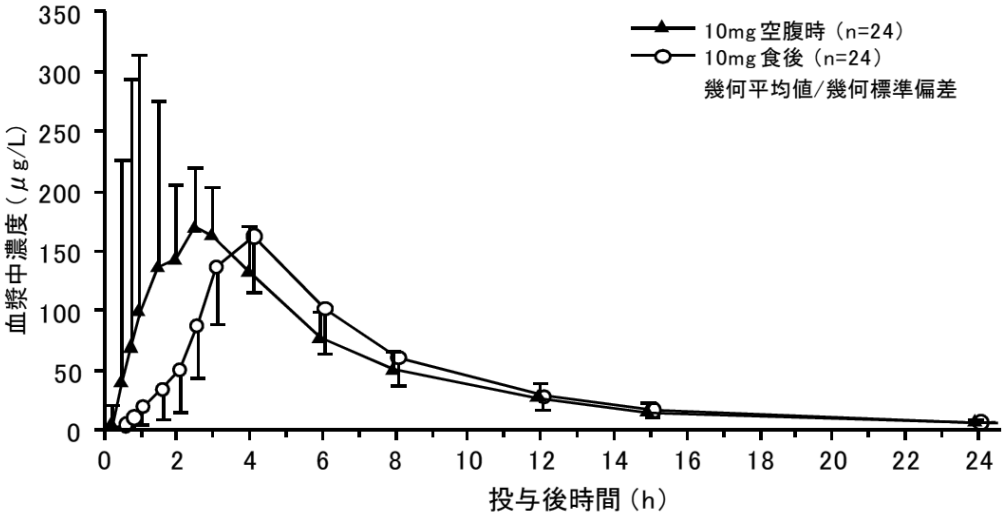
パラメータ	空腹時	食後
AUC (μg・h/L)	2042/26.95 (1196-2816)	1924/16.31 (1490-2399)
C_{max} (μg/L)	289.0/31.67 (160.5-520.9)	268.2/23.75 (169.4-372.6)
t_{max} (h) *	2.50 (0.75-3.00)	4.00 (2.50-12.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.90/33.96 (4.07-10.68)	5.85/28.94 (3.67-9.61)

*：中央値(範囲)、それ以外は幾何平均値／幾何 CV%(範囲)、n=11

（参考：外国人データ）

健康成人男子 24 例に、本剤 10mg を空腹時又は食後（900kcal 以上、脂肪のエネルギーが占める割合 35%以上）に投与した際、食後投与時には、t_{max} に約 0.5 時間の遅延が認められたが、AUC、C_{max} に影響は認められなかった[59)]。

リバーロキサバン 10mg を空腹時又は食後に投与した際の血漿中濃度推移



リバーロキサバン 10mg を空腹時又は食後に投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	空 腹 時	食 後
AUC (μg・h/L)	1234/23.44 (835.6-1941)	1219/24.30 (734.9-1864)
C_{max} (μg/L)	183.9/26.14 (94.52-288.2)	190.1/25.86 (105.4-332.2)
t_{max} (h)*	2.500 (1.000-4.033)	3.017 (0.500-6.000)
$t_{1/2}$ (h)	7.442/37.81 (3.348-13.94)	6.668/24.69 (4.296-14.28)

*：中央値(範囲)、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%(範囲)、n=24

一方、健康成人男子 24 例に、本剤 20mg を空腹時又は食後（900kcal 以上、脂肪のエネルギーが占める割合 35%以上）を投与した際、食後投与時には吸収が遅延するとともに、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 39%及び 76%増加した。
この理由として、本剤は水に溶けにくいため、空腹時に投与した際には吸収率が低下したが、高脂肪食摂取により吸収が増加し、バイオアベイラビリティが改善したことによると考えられた[50]。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ．治療に関する項目 3．用法及び用量」の項を参照のこと。

■併用薬の影響[60]［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.147-149）参照］

① リトナビル（外国人データ）

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg と本剤 10mg を併用投与した際、本剤の AUC は 2.5 倍、C_{max} は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された。

② ケトコナゾール・フルコナゾール（外国人データ）

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg と本剤 10mg を併用投与した際、本剤の AUC は 2.6 倍、C_{max} は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された。健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg と本剤 20mg を併用投与した際、本剤の AUC は 1.4 倍、C_{max} は 1.3 倍上昇した。

③ クラリスロマイシン・エリスロマイシン（外国人データ）

健康成人男子 15 例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、C_{max} は 1.4 倍上昇した。

健康成人男子 15 例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 C_{max} は、ともに 1.3 倍に上昇した。

④ リファンピシン（外国人データ）

健康成人男子 18 例にリファンピシン（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。

⑤ エノキサパリン（外国人データ）

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU と本剤 10mg を併用投与した際、本剤の薬物動態に影響はなかった。抗第 Xa 因子活性は相加的に増加したが、PT 及び aPTT には影響は認められなかった。

⑥ アスピリン（外国人データ）

健康成人男子 13 例にアスピリン 500mg を投与した翌日にアスピリン 100mg と本剤 15mg を併用投与した際、本剤の薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった。

⑦ クロピドグレル（外国人データ）

健康成人男子 11 例にクロピドグレル 300mg を投与した翌日にクロピドグレル 75mg と本剤 15mg を併用投与した際、本剤の薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある。

⑧ ナプロキセン（外国人データ）

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg 1 日 1 回反復投与時に本剤 15mg を併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた。

⑨ ワルファリン

日本人健康成人男子 12 例（VKORC1 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している被験者）にワルファリンを反復投与し、PT-INR が 2.0～3.0 に到達した後に、本剤 15mg 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第 Xa 因子活性阻害及び内因性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値は本剤単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。本剤投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。

このほか、ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンと本剤の併用による薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められず、制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤）、ラニチジン及びオメプラゾールは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ．治療に関する項目 3．用法及び用量」の項を参照のこと。

２．薬物速度論的パラメータ

⑴ 解析方法

【成人】

1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデル

【小児】

1 次吸収過程のある 2 コンパートメントモデル

⑵ 吸収速度定数

該当資料なし［「Ⅶ.3.⑵ パラメータ変動要因」の項（P.120）参照］

⑶ 消失速度定数

該当資料なし

⑷ クリアランス

該当資料なし［「Ⅶ.3.⑵ パラメータ変動要因」の項（P.120）参照］

⑸ 分布容積

該当資料なし［「Ⅶ.3.⑵ パラメータ変動要因」の項（P.120）参照］

⑹ その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

⑴ 解析方法

【成人】

1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデル

【小児】

1 次吸収過程のある 2 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

【成人】

非弁膜性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 12620）で得られた血漿中濃度（597 例、1834 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。算出された最終モデルによる薬物動態パラメータの母集団推定値（個体間変動）は、吸収速度定数が 0.617（/hr）（58.2%）、クリアランスが 4.73（L/hr）（41.0%）及び分布容積が 43.8（L）（63.6%）であり、腎機能（クレアチニンクリアランス）は本剤の薬物動態に有意に影響を及ぼした [49]。

【小児】

■〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉に関する薬物動態パラメータ [61),62)]

包括的な母集団薬物動態モデルに基づく小児急性 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）での本剤の年齢層別の薬物動態パラメータを下表に示す。小児における年齢と体重との間には相関関係があるため、年齢の低下に伴って全身クリアランス及び分布容積の低下が認められた。

小児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における薬物動態パラメータ（年齢層別）

パラメータ	単位	12歳以上～18歳未満	6歳以上～12歳未満	2歳以上～6歳未満	出生後～2歳未満
	例数	174	67	44	35
CL	L/h	7.29/22.7 (3.37-11.2)	4.97/24.6 (3.02-8.93)	3.37/25.4 (1.97-4.93)	2.65/38.1 (1.26-5.32)
V_{ss}	L	92.6/23.6 (45.2-169)	49.2/25.3 (33.1-104)	28.9/18.2 (20.0-43.5)	14.4/42.7 (6.78-29.1)

CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

幾何平均値/CV%（範囲）

■〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉に関するパラメータ [63)]

Fontan 手術後の小児患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）（76 例[日本人 8 例を含む]）で得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析（解析 JNJ-39039039）を実施した。このモデルによる薬物動態パラメータの母集団推定値（体重の中央値を 15kg と仮定した推定値）は、全身クリアランス（CL）3.30L/h、中心分布容積（Vc）17.6L、コンパートメント内クリアランス（Q）1.09L/h 及び末梢の分布容積（Vp）33.4L/h であった。吸収速度定数（KA）は 1.12h^{-1} と推定された。また、試験 18226 の Fontan 手術後の小児患者において、比較的体重が軽い患者では、本剤の曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$）がわずかに高い傾向がみられた。これらの値は、小児の急性 VTE 患者を対象とした試験プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測範囲と概ね重複しており、小児急性 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）において、試験 18226 よりも高い曝露量における本剤の安全性を確認している。

４．吸収

■吸収部位：消化管[64)]

■バイオアベイラビリティ

（参考：外国人データ）

健康成人において、本剤 1mg の静脈内投与に対する本剤 5mg 錠の空腹時単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 112%、20mg 錠では 66%であった。これは、リバーロキサバンの水への溶解性の低さにより、高用量を空腹時に投与した際は、吸収率が低下するためと考えられ、20mg 錠を食後に投与した際は空腹時に比べ曝露量が 1.39 倍であった。そのため 10～15mg 食後投与時には 100%と推定される[65)]。

小児に静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていないため、小児におけるリバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。成人での成績と同様に、小児においても体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められた[62)]。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

（参考）ラット

ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、脳における放射能濃度は低く、主要臓器の中で最も低かった（$AUC_{0-\infty}$で 0.149mg-eq･h/L）[66),67)]。

(2) 血液—胎盤関門通過性

（参考）ラット

妊娠ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の胎盤通過が認められたが、胎児の組織中放射能濃度は、母動物の血液中濃度と比べ低い濃度であった。胎児での平均放射能濃度の AUC_{0-24} は母動物の血液での濃度の約 20%であった[68)]。

(3) 乳汁への移行性

（参考）ラット

分娩後ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中の放射能濃度の t_{max} は 1.0 及び 1.7 時間、$AUC_{0-\infty}$は 4.85 及び 11.1mg-ep･h/L であり、投与 32 時間後までに乳汁中に分泌された放射能は投与量の 2.1%と推定された[69)]。

(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

（参考）ラット

ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、排泄臓器である肝臓、膀胱、腎臓等で高い放射能活性が認められたが、ほとんどの臓器・組織において血液とほぼ同程度の濃度であり、大部分が投与 24 時間後までに消失した[66),67)]。

(6) 血漿蛋白結合率

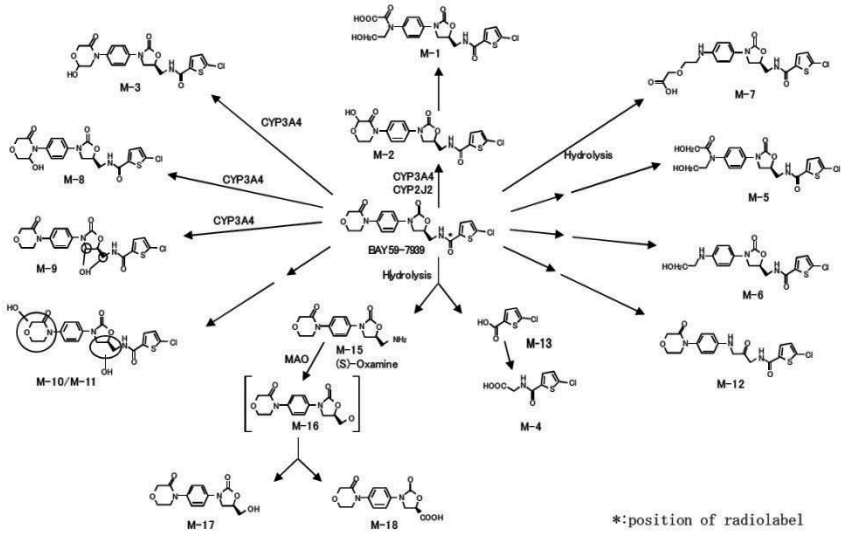
約92～95%（in vitro）[70)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は主に CYP3A4 による代謝経路により代謝され、一部 CYP2J2 の関与が認められた。主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である[64]。

ヒトにおけるリバーロキサバンの推定代謝物と推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

CYP3A4/3A5、CYP2J2[64]

排泄物データ及び代謝プロファイルを考慮した結果、リバーロキサバンの消失に対する CYP3A4/3A5 及び CYP2J2 の寄与率はそれぞれ約 18%及び約 14%であることが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果は受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤の代謝物である M-1（ヒト主要代謝物）、M-2、M-4、M-7、M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 の FXa 活性に対する阻害作用を評価した結果、代謝物 M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 は、100000nM でも阻害作用を示さなかった。代謝物 M-1 及び M-4 の IC_{50}（平均値±標準偏差）は 5840±110nM 及び 52457±5429nM で弱い阻害作用を示した。代謝物 M-2 及び M-7 の IC_{50}（平均値±標準偏差）は 2.3±0.2nM 及び 89±15nM であり、本剤（IC_{50}：0.68±0.17nM）の約 1/3 及び約 1/130 であった。

７．排泄

成人では、本剤の未変化体及び代謝物は腎臓及び糞便を介して排泄される[66]。

小児でのリバーロキサバンの排泄に関する成績は得られていない。

（参考：外国人成人データ）
本剤の投与量の約 2/3 が不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄される。

マスバランス試験（外国人データ）
健康成人男子 4 例に［^{14}C］リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、約 36%が薬理活性を示す未変化体として、糸球体ろ過及び能動輸送による腎排泄経路を介して排泄された。不活性代謝物を含む尿及び糞中への総放射能の排泄率は、それぞれ約 66%及び約 28%であった[64),71)]。

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

８．トランスポーターに関する情報
In vitro 試験において、本剤が輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。

９．透析等による除去率
該当資料なし
（参考）
本剤は血漿タンパクと高い結合率を示すことから、血液透析されないと考えられる。［「Ⅷ.10. 過量投与」の項（P.164）参照］

10. 特定の背景を有する患者
■健康高齢者における薬物動態（反復投与）[36)]
日本人健康高齢男女 36 例に本剤 10、15 又は 20mg を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}* (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg	1 日目	1443/21.0	232.6/18.7	3.0 (1.0～4.0)	5.7/18.2
	7 日目	1533/14.9	246.9/10.6	3.0 (1.5～4.0)	7.7/41.2
15mg	1 日目	2080/26.7	347.6/23.0	4.0 (1.0～4.0)	6.3/35.1
	7 日目	2243/21.1	330.6/20.8	3.5 (0.5～4.0)	8.7/26.9
20mg	1 日目	2419/24.6	391.2/21.2	2.5 (2.0～4.0)	6.1/20.8
	7 日目	2839/20.9	398.5/24.8	3.0 (1.5～4.0)	7.7/23.6

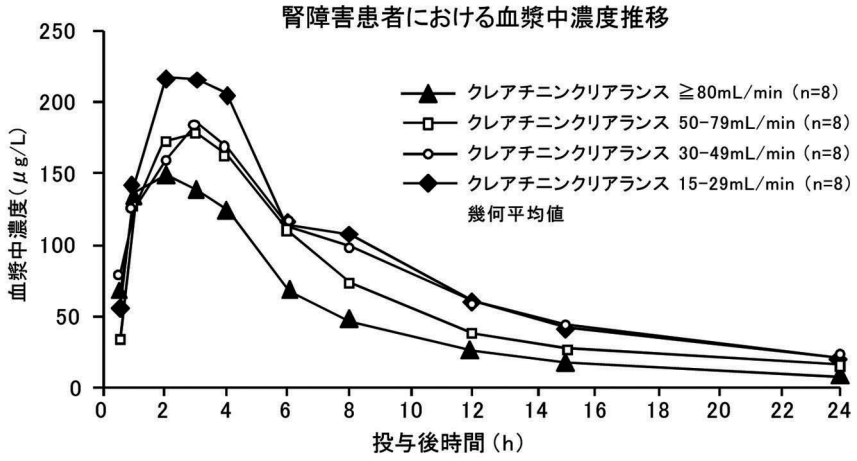
*：中央値 (範囲)、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%、n=12

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

■腎障害患者における薬物動態[72)]

（参考：外国人成人データ）

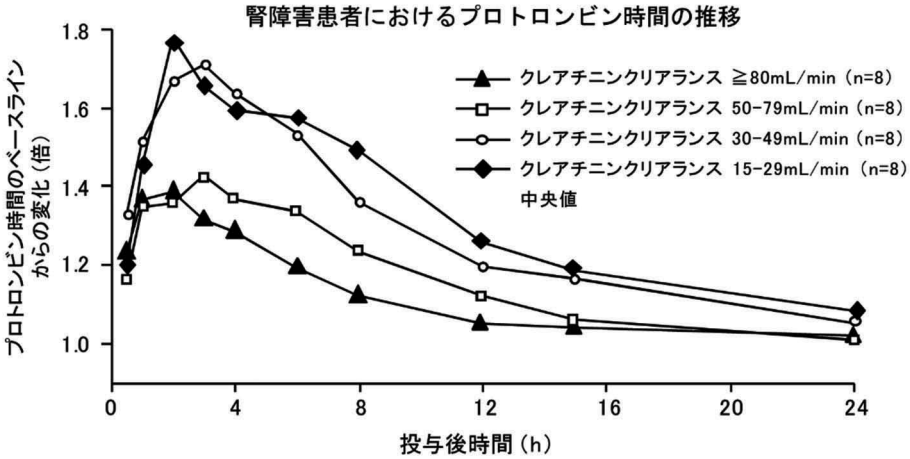
軽度（クレアチニンクリアランス 50～79mL/min）、中等度（30～49mL/min）及び重度（15～29mL/min）の腎障害患者各 8 例に本剤 10mg を空腹時単回経口投与した際、健康被験者（80mL/min 以上）と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第 Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、PT（秒）も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない。



腎障害患者における薬物動態パラメータ

パラメータ	腎障害の程度（クレアチニンクリアランス：mL/min）			
	≧80	50-79	30-49	15-29
AUC (μg・h/L)	1247/49.3	1863/30.9	2068/33.1	2228/37.0
C_{max} (μg/L)	172.3/30.7	217.5/37.9	206.2/26.0	232.2/33.1
t_{max}* (h)	2.000	2.000	3.000	3.000
$t_{1/2}$ (h)	8.275/38.4	8.685/50.1	8.990/38.6	9.459/31.8
CL/F (L/h)	8.022/49.3	5.366/30.8	4.836/33.1	4.489/37.0
CL_R (L/h)	2.384/46.5	1.183/29.2	0.6779/33.1	0.4982/40.4

*：中央値、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%、各群 n=8、CL_R：腎クリアランス

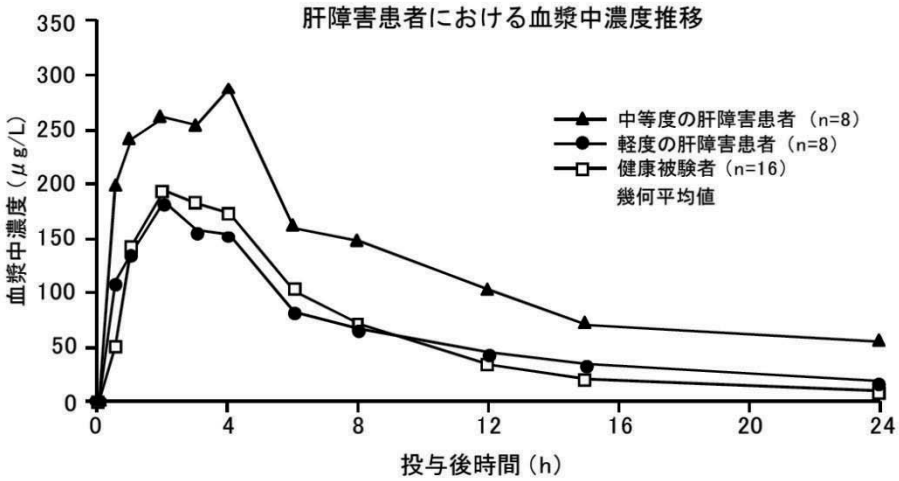


注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

■肝障害患者における薬物動態[73)]

（参考：外国人成人データ）

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A、8 例）では、本剤 10mg を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUC は 1.2 倍上昇）、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B、8 例）では健康被験者と比較して AUC が 2.3 倍上昇した。なお、非結合型の AUC は 2.6 倍上昇した。第 Xa 因子活性阻害率は 2.6 倍上昇し、PT（秒）も 2.1 倍延長した。Child-Pugh 分類 C の患者における試験は実施していない。



肝障害患者における薬物動態パラメータ

パラメータ	Child Pugh A (n=8)	Child Pugh B (n=8)	健康被験者 (n=16)
AUC (μg・h/L)	1746/42.39 (840.0-3158)	3510/59.07 (1109-6578)	1516/33.44 (850.4-2886)
C_{max} (μg/L)	202.6/41.82 (107.0-311.7)	279.0/45.76 (110.9-425.2)	213.8/36.82 (118.8-466.8)
CL/F (L/h)	5.728/42.41 (3.166-11.91)	2.849/59.06 (1.520-9.014)	6.595/33.43 (3.465-11.76)
Ae_{ur} (0-48) (%)	24.94/37.3 (8.063-36.39)	25.09/50.9 (7.203-49.79)	36.10/21.3 (20.13-53.84)

幾何平均値/幾何 CV%、Ae_{ur}(0-48)：尿中排泄率

注）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

■小児における薬物動態

小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者

①単回投与（外国人データ）[8)]

小児の VTE 患者 59 例（6 ヵ月～18 歳未満）に、成人 VTE 患者に本剤 10 又は 20mg を 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量を、錠剤（6 歳～18 歳未満）又は懸濁剤（6 ヵ月～12 歳未満）として、食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

小児の VTE 患者における年齢別の薬物動態パラメータ [a)]

年齢区分	12 歳以上 18 歳未満		6 歳以上 12 歳未満				2 歳以上 6 歳未満		6 カ月以上 2 歳未満	
剤形	錠剤		錠剤	懸濁剤	錠剤	懸濁剤	懸濁剤		懸濁剤	
用量	低用量	高用量	低用量	低用量	高用量	高用量	低用量	高用量	低用量	高用量
例数	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4
$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/L)	1320 (13.1)	1760 (20.7)	902 (31.2)	720 (24.1)	1540 (52.0)	1070 (37.5)	674 (25.5)	755 (39.0)	503 (20.6)	672 (29.4)
C_{max} (μg/L)	129 (11.4)	180 (12.0)	118 (11.0)	82.5 (37.4)	172 (25.9)	85.1 (15.8)	84.2 (36.1)	60.1 (33.4)	94.9 (28.3)	143 (14.7)
C_{24} (μg/L)	7.94 (35.4)	9.46 (55.6)	3.18 (73.9)	3.35 (57.6)	8.46 (98.5)	7.18 (96.1)	3.27 (65.0)	5.71 (129)	1.94 (33.5)	2.39 (39.9)

幾何平均値（幾何 CV%） a) 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく推定値

②国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）[33)]

小児急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした試験 14372 の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。試験 14372 では、非日本人成人に本剤 20mg（日本人成人に本剤 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法及び用量で本剤を投与した。

用法	年齢	n	$AUC_{0-24,ss}$ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$C_{trough,ss}$ (μg/L)	$t_{1/2}$ (h)
1 日 1 回	12～＜18 *1	173	2120（26.4）	238（20.0）	20.7（45.9）	4.17（19.1）
	6～＜12 *1	29	1960（31.8）	247（23.1）	15.4（56.4）	3.44（21.6）
1 日 2 回	12～＜18 *2	1	1770	123	30.5	3.76
	6～＜12 *1	38	1960（32.0）	148（25.5）	27.5（51.4）	3.11（18.4）
	2～＜6 *2	39	2370（42.2）	185（31.8）	30.6（72.3）	2.90（25.1）
	0.5～＜2 *2	4	1640（49.4）	156（39.8）	12.6（82.8）	1.92（19.6）
1 日 3 回	2～＜6 *2	5	2480（30.9）	162（25.4）	41.2（46.6）	2.24（15.9）
	0.5～＜2 *2	18	1890（34.4）	132（27.2）	26.2（57.0）	1.89（21.3）
	生後～＜0.5 *2	13	1590（29.6）	119（24.1）	18.5（50.4）	1.61（17.8）
成人参照集団*3 1 日 1 回	18～＜45	203	2484（38.8）	232（50.1）	17.4（126）	6.16（46.6）

幾何平均値（幾何 CV（%））*1：錠剤又はドライシロップとして投与　*2：ドライシロップとして投与
*3：外国人急性症候性 DVT 患者のデータ

試験 14372 における小児急性 VTE 患者の $AUC_{0-24\ ss}$、$C_{max\ ss}$、$C_{trough\ ss}$ の値は、概ね成人の外国人急性症候性 DVT 患者集団にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与時の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。

Fontan手術後の小児患者

①国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）[34)]

Fontan手術後の小児患者（2～8 歳： 76例[日本人8例を含む]）を対象とした試験 18226の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。試験 18226では、非日本人成人にリバーロキサバン10mgを1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重（7kg以上30kg未満）で調整した用法・用量でドライシロップを投与した［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.86-90）参照］。

	n	$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$C_{trough,ss}$ (μg/L)
全体集団	76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)
非日本人集団	68	1385 (484.2~4444)	104.3 (39.7～265.2)	22.1 (6.4～104.7)
日本人集団	8	2013 (1254～3915)	158.4 (105.4～287.1)	29.8 (14.3～67.7)
成人参照集団* 10mg 1 日 1 回	140	1494 (565.4～4747)	125.8 (54.0～292.8)	13.9 (0.8～99.3)

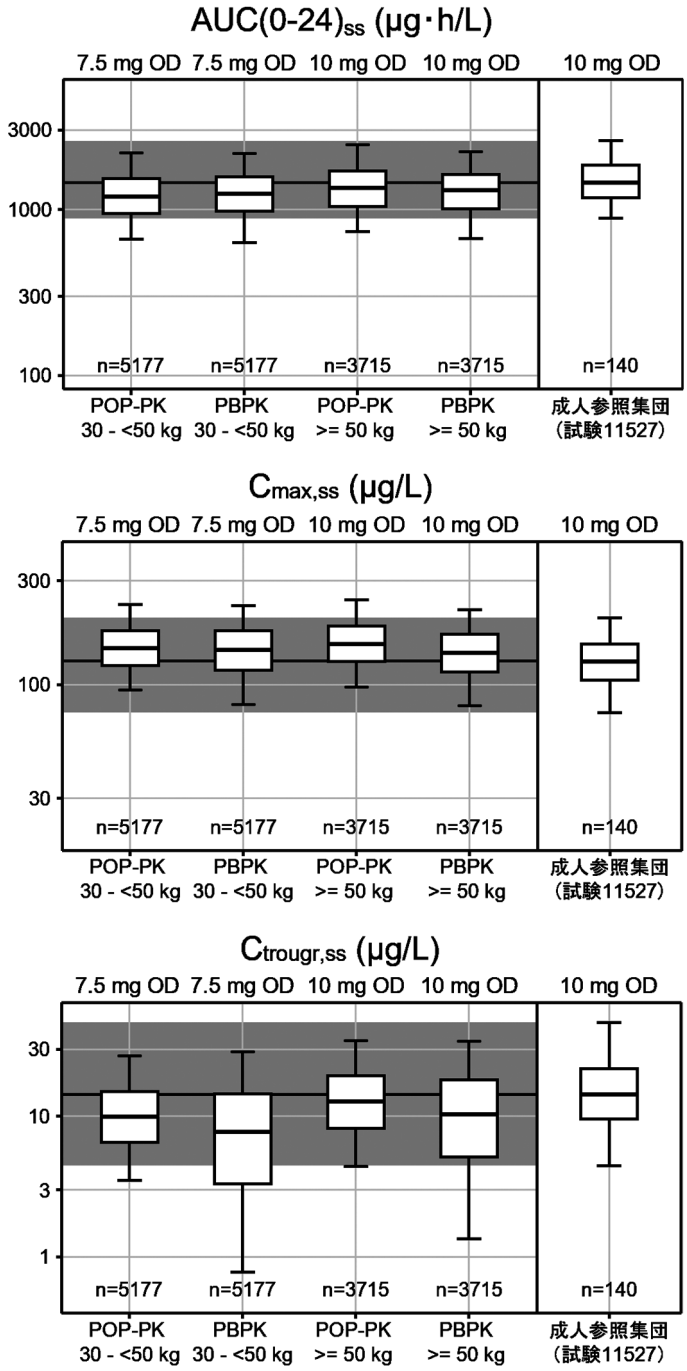
幾何平均値（範囲）* : 外国人 THR 施行患者のデータ（試験 11527）

試験 18226 における Fontan 手術後の小児患者の血漿中リバーロキサバン濃度の個別値は、概ね成人の外国人 THR 施行患者集団にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与時の分布の範囲内であった。

②Fontan手術後の年齢 9～18 歳未満の患者における薬物動態[74)]

Fontan 手術後の年齢 9～18 歳未満の患者の臨床データがないため、まず、試験 18226 で得られた年齢 2～8 歳の患者の用量－曝露関係を 9～18 歳未満の患者に外挿した。その結果、小児の急性 VTE 患者を対象とした試験プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルは、Fontan 手術後の 9～18 歳未満の患者の用量－曝露関係を適切に予測できると考えられた。その上で、Fontan 手術後の用法及び用量（体重 30～50kg 未満の場合は 7.5mg、50kg 以上の場合は 10mg をそれぞれ 1 日 1 回投与）を投与した際の曝露量を同じモデルで検討した結果、いずれも成人にリバーロキサバン 10mg1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られると予想された。

小児の急性 VTE 患者を対象とした試験プログラムで構築した母集団薬物動態モデル及び Fontan-PBPK モデルに基づき予測した Fontan 手術後の小児におけるリバーロキサバンの曝露量（体重 30kg 以上 50kg 未満：7.5mg1 日 1 回、体重 50kg 以上：10mg1 日 1 回投与時）と成人にリバーロキサバン 10mg1 日 1 回投与時（試験 11527）との比較



灰色の領域：成人にリバーロキサバン 10mg1 日 1 回投与時（11527 試験）の中央値と分布の範囲（5～95th）
POP-PK: 母集団薬物動態モデル

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

［リバーロキサバン（以降、本剤）の有効性及び安全性に関する成人を対象とした臨床試験はすべて錠剤を用いた成績である。］

1．警告内容とその理由

1. 警告
〈効能共通〉
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、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

【解説】

〈全効能・全製剤共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、その出血が重篤な場合には、死亡に至るおそれがある。したがって、本剤の使用にあたっては、本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤を処方する前に、患者に鼻出血、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には、医師に連絡するよう指導すること。

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ことから、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。また、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。

1. 警告
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
1.2[*1]　成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
1.3[*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。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

*1 ：ドライシロップ小児用では設定されていない。
*2 ：ドライシロップ小児用では項目番号1.2に設定されている。錠2.5mgではFontan手術後の小児患者に対する注意として記載。

【解説】

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］

1.2 成人の DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間の用量は、国内での NVAF 患者に対する本剤の通常用量である 15mg 1 日 1 回の 2 倍量であることから、出血の危険性が高まる可能性がある。また、特に腎障害、高齢又は低体重の患者、あるいは抗血小板薬を併用する患者では、潜在的に出血リスク又は出血の傾向が増大するおそれもある。さらに、国内臨床試験における本剤 15mg 1 日 2 回の投与を受けた症例数は限られていることから、この注意喚起を設定した。

［錠2.5mg／錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg／ドライシロップ小児用］

1.3（ドライシロップ小児用 1.2）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に

より、硬膜外血腫が生じ、血腫による神経の圧迫から麻痺があらわれるおそれがある。脊椎・硬膜外カテーテル留置及び脊椎・硬膜外穿刺が行われた整形外科手術後のDVT又はPEの治療及び再発抑制を目的として、本剤が成人に15mg 1日2回投与された場合及び小児に投与された場合の安全性を担保する十分な情報が得られていない。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺の処置後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

1. 警告
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
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。

【解説】

［錠2.5mg］

本剤が使用される下肢血行再建術施行後のPAD患者では、脊椎・硬膜外麻酔を併用することが想定されるため、同種同効品の添付文書を参考に設定した。

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、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh分類B又はCに相当）のある患者［9.3.2、16.6.2参照］
2.5* 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.6* HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル）、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.7* コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.8* アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
2.9* エンシトレルビルを投与中の患者［10.1参照］
2.10* 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

*：ドライシロップ小児用では項目番号2.5は2.11、2.6は2.5、2.7は2.6、2.8は2.7、2.9は2.8、2.10は2.9にそれぞれ設定されている。

【解説】

〈全効能共通〉

2.1 本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌とした。

2.2 本剤は、抗凝固作用により活動性の出血を助長するおそれがあるので、“出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）”を禁忌とした。

2.3 血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者では出血の危険性が増大するおそれがあることから禁忌とした。

2.4 国外臨床薬理試験において、中等度肝障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh B に分類）では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で2倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者” を禁忌とした。

2.5 （ドライシロップ小児用 2.11）胚・胎児発生に関する試験で、過剰な薬理作用の影響とみられる母体毒性に伴う子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量での総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が認められていること、妊娠ラットにおける薬物動態試験で本剤の胎盤通過性を示す所見が認められたことから、妊娠中の女性に本剤を投与した場合、動物試験で認められたような生殖毒性が出現する可能性は否定できない。

また、妊娠中の女性における本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないので、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌とした。

［ドライシロップ小児用］

2.11 小児の Fontan 手術後の適応では思春期の小児患者がドライシロップを服用する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦に対する注意を設定した。小児 VTE では体重 30kg 以上の患者は他製剤の使用が想定されたが、体重 30kg 以上でもドライシロップの使用を制限していないため、効能共通で設定した。

2.6 （ドライシロップ小児用 2.5）国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤である、リトナビルを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル）を投与中の患者”を禁忌とした［「Ⅷ. 7.(1) 併用禁忌とその理由」の項（P.146）参照］。

2.7 （ドライシロップ小児用 2.6）CYP3A4 に対する強力な阻害剤である、コビシスタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大する可能性があるため、“コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者”を禁忌とした［「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項（P.146）参照］。

2.8 （ドライシロップ小児用 2.7）成人を対象とした国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であるケトコナゾールを全身投与された患者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール及びケトコナゾール、ただしフルコナゾール及びホスフルコナゾールを除く）の経口又は注射剤を投与中の患者”を禁忌とした［「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項（P.146）参照］。

2.9（ドライシロップ小児用 2.8）CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害剤であるエンシトレルビルとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大する可能性があるため、“エンシトレルビルを投与中の患者”を禁忌とした［「Ⅷ.7.(1) 併用禁忌とその理由」の項（P.146）参照］。

2.10（ドライシロップ小児用 2.9）急性細菌性心内膜炎の患者では、心臓弁においてフィブリン・血小板血栓と細菌集落による疣贅が形成され、形成された疣贅は脆弱ではがれやすいことから、塞栓症を合併することが多いとされている。本剤のような抗血栓作用を有する薬剤が、これらの患者に投与された場合、塞栓子となりうる疣贅が心内膜よりはく離し、塞栓症を発現するおそれがある。したがって、“急性細菌性心内膜炎の患者”を禁忌とした。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈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〉
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
2.11 腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者［9.2.1、16.6.1参照］

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠2.5mg］
2.11 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m²未満）の患者［9.2.1、16.6.1参照］

【解説】
腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満*）の患者は、本剤の使用経験がないこと、他の抗凝固薬の投与を受ける透析患者も含まれることから、“腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満*）の患者”を禁忌とした。
*：下肢血行再建術施行後のPAD患者における血栓・塞栓形成の抑制では、eGFR 15mL/min/1.73m²未満

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
2.12 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス30mL/min未満、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

［ドライシロップ小児用］
2.10 重度の腎障害（eGFR30mL/min/1.73m²未満）のある患者［9.2.1、16.6.1参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠2.5mg］
2.12 重度の腎障害（eGFR30mL/min/1.73m²未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

【解説】
重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者は、成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE を対象とした国内第Ⅲ相試験、小児の VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び小児の Fontan 手術後を対象とした国際共同第Ⅲ相試験から除外されていたため本剤の使用経験がないこと、「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」のように腎機能に応じた減量を設定しないことから、重度の腎障害（成人の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」ではクレアチニンクリアランス＜30mL/min、小児では eGFR30mL/min/1.73m² 未満）の患者を禁忌とした。

なお、成人における適応症ごとの腎機能に応じた本剤投与方法・適否は以下のとおりである。

	クレアチニンクリアランス			
	15mL/min 未満*	15～29mL/min	30～49mL/min	50mL/min 以上
SPAF	禁忌	慎重投与（投与の適否を慎重に判断し、10mg 1 日 1 回に減量）	慎重投与（10mg 1 日 1 回に減量）	用量調節等不要
PE/DVT	禁忌	禁忌	慎重投与	用量調節等不要
PAD	禁忌	慎重投与	慎重投与	用量調節等不要

*：下肢血行再建術施行後のPAD患者における血栓・塞栓形成の抑制では、eGFR15mL/min/1.73m²未満
SPAF：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
PE/DVT：深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
PAD：下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

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」（P.16-17）を参照すること。

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」（P.22-25）を参照すること。

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）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。［1.1、11.1.1参照］

8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。［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には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1参照］

【解説】

〈全効能・全製剤共通〉

8.1 本剤投与による出血の危険性を評価する必要があるが、PT-INR はワルファリンのために標準化されたものであり、aPTT は本剤の血漿中濃度との関係が緩やかであり感度が高くない。したがって、これらの指標により本剤の抗凝固作用をモニタリングすることは推奨されないため、投与開始後、出血性合併症の徴候を注意深く観察することが重要である。

8.2 本剤投与により、抗凝固作用により出血の危険性が増大し、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがあるため、必要に応じて血算等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値又は血圧の低下が認められた場合には、適切な処置を行うことが重要である。

8.3 NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で、鼻出血、肉眼的血尿、歯肉出血、上部消化管出血及び眼内/網膜出血が、本剤群においてワルファリン群よりも高い発現頻度で認められた。出血の重篤化や出血性合併症の更なる発現を未然に防止するために、適切な処置を早期に行うことが重要である。本剤を処方する前に、患者に出血やその徴候が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.4 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。［1.1、10.2、11.1.1参照］
［錠2.5mg］下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、シロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロルの併用は禁止されていたため、併用時の安全性について情報はない。［1.1、7.2、10.2、11.1.1参照］

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg／ドライシロップ小児用］
8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1参照］

［錠2.5mg］
8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では本剤の投与後12時間以上、Fontan手術後患者では本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1参照］

【解説】
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg／ドライシロップ小児用］
8.4 抗血小板薬 2 剤併用時は、抗血小板剤 1 剤併用時よりさらに出血リスクが増加するため、抗血小板剤 2 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併用すること。［「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.147-149）参照］
8.5 本剤投与中の NVAF 患者及び VTE 患者が手術又は侵襲的処置を受ける場合、抗凝固作用により出血が助長されるおそれがあるので、本剤の最終投与後 24 時間以上が経過し、抗凝固作用が減弱した後に外科的処置を行うべきである。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、処置の緊急性と出血リスクを評価し、処置方法を判断することが重要となる。また、手術や侵襲的処置に伴う休薬により、血栓塞栓症の発症リスクが高まるおそれもあることから、患者の状態に問題がなく出血がないことを確認の上、本剤の投与を可及的速やかに再開することが必要である。

［錠2.5mg］
8.4 抗血小板薬 2 剤併用時は、抗血小板剤 1 剤併用時よりさらに出血リスクが増加するため、抗血小板剤 2 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併用する必要がある。
また、下肢 PAD を有し血行再建術が施行されるような患者では、アスピリン及びクロピドグレルのほか、下肢症状の改善を目的としてシロスタゾール等の抗血小板薬が投与される状況も想定される。しかしながら、下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 VOYAGER PAD ではアスピリン又はクロピドグレル以外の抗血小板薬（シロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロル等）の併用を禁止としていたことを踏まえ、併用時の安全性について情報はない旨注意喚起することした。［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P.22-25）及び「Ⅷ.7.(2) 併用注意とその理由」の項（P.147-149）参照］
8.5 下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、CAD 等に対する待機的手術が行われることが想定さ

れるため、待機的手術を行う場合で、病態や手法等により併用中の抗血小板剤を中止することが望ましいときには、抗血小板剤の添付文書の記載も確認した上で、投与中止することとした。また、手術や侵襲的処置を行う場合の本剤投与後の経過時間については、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する用法・用量における本剤の消失時間を考慮するとともに、これらの患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の治験実施計画書における規定に準じて、12 時間以上経過後とした。Fontan 手術後の小児患者については、錠 10mg の添付文書に準じて記載した。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。
・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9参照］
・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを2日間併用した後にPT-INRを測定し、2.0以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）* なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。
8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3参照］

*：括弧内の記載は錠 2.5mg では設定されていない。

【解説】
〈全効能共通〉
8.6
1) NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ワルファリンの前治療に引き続き、本剤群に割付けられた患者では治験薬開始初期における安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率が高かった。ワルファリンから本剤への移行時には、過剰な抗凝固作用による出血リスク、及び抗凝固作用の不足による血栓塞栓症の発症リスクが懸念されることから、切り替えに際しては、必要性を慎重に判断し、切り替えに伴う出血及び血栓塞栓症の発現を避けるために、PT-INR 等、血液凝固能検査を頻回に実施し、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が必要となる。
2) ヘパリン等の注射剤の抗凝固剤から本剤に切り替える場合、NVAF の成人患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験に規定している管理手法を参考に、「次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること」と注意喚起することとした。
3) NVAF 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の本剤投与群において、本剤投与期間終了後にワルファリンを開始することとしたが、切り替え時に抗凝固作用が不十分で、目標 PT-INR が治療域の下限を下回る患者がみられ、その中には血栓塞栓性事象が発現した症例も含まれていた。このため、本剤からワルファリンに切り替える場合、抗凝固作用が維持されるようにするため、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは本剤とワルファリンを併用すること。なお、本剤の投与中止後 24 時間を経過するまでは、本剤の抗凝固作用が

PT-INRに影響するために、ワルファリンの抗凝固作用が正確に反映されないことから、注意喚起することとした。

4) 本剤から注射用抗凝固剤に切り替える方法として、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、待機的侵襲処置前（約 2 日）の治験薬（本剤又は本剤のプラセボ）を中止し、必要な場合、手術の2日前より低用量の未分画ヘパリン（5000単位を少なくとも1日2回皮下注射）の予防的投与を開始するとの規定を参考に注意喚起することとした。

8.7 成人においては 2012 年 4 月に国内販売が開始されてから 2014 年 1 月までに、本剤服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が 13 例報告されており、中には死亡に至った症例もあった。本剤を服用中の患者に対しては、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談すること。なお、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、間質性肺疾患の報告はなかった。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］

8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。

［ドライシロップ小児用］

8.8 1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導すること。1日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目に2回分を服用させてもよい。2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。1日3回投与時に服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。翌日からは決められた1日1回又は2回、3回の服用を行うよう指導すること。

［錠2.5mg］

8.8 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者で服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。
Fontan手術後患者では、1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導すること。1日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目に2回分を服用させてもよい。2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。翌日からは決められた1日1回又は2回の服用を行うよう指導すること。

【解説】

［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］

患者が本剤の服用を忘れた場合には血栓塞栓症の発症リスクが高まるが、その場合でも一度に 2 回分を服用してしまうと出血リスクが高まる。また、服用を忘れたことに気付いて、すぐに服用し、次回の服用との間隔が短くなった場合にも出血リスクの上昇が危惧されることから、予め患者に指導すること。

［ドライシロップ小児用］

ドライシロップ小児用を 1 日 3 回投与の場合には服用を忘れたことに気付いて、すぐに服用し、次回の服用との間隔が短くなった場合にも出血リスクの上昇が危惧されることから、予め患者及びその家族に指導すること。

［錠2.5mg］

国際共同第Ⅲ相試験 VOYAGER PAD/試験 17454 では、服用を忘れたことを気づいた時点で、投

与すべき時刻から 6 時間以内であればただちに投与し、6 時間を過ぎている場合は投与せずに次の投与時刻に再開する規定としていた。下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対しては、本剤投与対象の全例でアスピリンが併用され、一部の患者では術後一定期間クロピドグレルも併用されるが、これらの薬剤はいずれも薬理作用が定常化した状態であれば、一定期間にわたり薬効の持続が期待される。さらに、本剤の服用を忘れた当日の PK パラメータの推定値は、服用予定時刻に投与した場合と比較して低値であったが、服用を忘れた翌日における PK パラメータの推定値は、服用を忘れて次の服用予定時刻から再開した場合と、服用予定時刻に投与した場合で大きな差は認められなかったため、服用を忘れたことが曝露量に及ぼす影響は限定的なものと推察される。これらのことから、本剤の服用を忘れた場合の対応として、過度な出血リスクを避けるために、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導することとした。
Fontan 手術後の小児患者では、ドライシロップ小児用の 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与時の飲み忘れと同様の対応を記載した。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.9* 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、用法及び用量に関連する注意、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、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

*:ドライシロップ小児用では項目番号 8.10 に設定されている。

【解説】
8.9（ドライシロップ小児用 8.10）アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）が、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」の効能・効果で承認されていることから、このような出血が生じ、本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤の電子添文を確認することとした。

8. 重要な基本的注意
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
8.10 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］
8.11 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
8.12 成人の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、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9参照］
8.13 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15mg1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること。この場合、一度に2回分を服用させてもよい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。
8.14 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。
［ドライシロップ小児用］
8.11 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.1 参照］

【解説】

8.10 成人の DVT 又は PE を対象とした国内外第Ⅲ相試験では、VTE の再発リスク及び出血リスクを医師が判断して、患者ごとに治験薬投与期間が設定された。また、DVT 又は PE 発症後 6～14 ヵ月間抗凝固療法を受けた遠隔期の患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤の長期にわたる VTE 再発抑制の有用性が示されているが、日本人の VTE 患者では 12 ヵ月を超える投与は検討されていない。

一方、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の場合には主要投与期間を 1 ヵ月、最長投与期間を 3 ヵ月とし、その他の小児 VTE 患者の場合には主要投与期間を 3 ヵ月、最長投与期間は 12 ヵ月と設定されたが、設定された投与期間よりも短期又は長期であった患者も存在した。実臨床では症例ごとに血栓症の再発リスクと出血リスクを考慮して、投与の中止あるいは投与継続の可否が判断されると考えられることから、本剤の投与期間については、症例ごとの VTE の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこととした。

8.11 成人の DVT 又は PE 発症後初期 3 週間において 15mg 1 日 2 回による初期強化療法を行う上で、出血リスクに対する十分な注意が必要なため設定した。

8.12 成人の DVT 及び PE 発症後の初期 3 週間は、血栓退縮及び DVT 又は PE の再発抑制に努めることが重要であることに加え、再発リスクも高いことが報告されている。したがって、ワルファリンを中止し抗凝固状態を低下させることは回避すべきであり、成人の DVT 又は PE 後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えは控えることとした。

一方、初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すべきである。

8.13 成人の DVT 又は PE 患者の初期 3 週間治療では、15mg の 1 日 2 回投与であり、血栓退縮等の治療効果を得ることが優先されることから、服用を忘れた場合の対応として、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、1 回の飲み忘れを補うために 1 度に 2 回分を服用させることは可能であるが、翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう指導すること。

8.14 小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験に組入れられた日本人症例は限られていること等から、小児 VTE に対する本剤の投与については、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用および継続の判断を行っていただくこととした。

8. 重要な基本的注意

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

［錠2.5mg／錠・細粒分包・OD錠10mg／ドライシロップ小児用］

8.15（錠2.5mg 8.10、ドライシロップ小児用 8.12） Fontan 手術後患者においてはFontan 循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

8.16（錠2.5mg 8.11、ドライシロップ小児用 8.9） 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

【解説】

8.15（錠 2.5mg 8.10、ドライシロップ小児用 8.12）小児の先天性心疾患患者に対するリバーロキサバン投与について、Fontan 循環に起因する多様な臓器障害を進行性に生じる可能性があることを踏まえ、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、肝機能、腎機能、合併症等の患

者の状態の十分な観察により、適用の可否及び投与継続の可否の判断を行っていただくこととした。

8.16（錠 2.5mg 8.11、ドライシロップ小児用 8.9）小児の Fontan 手術後を対象とした国際共同第Ⅲ相試験に組入れられた日本人症例は限られていること等から、小児の Fontan 手術後に対する本剤の投与については、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用および継続の判断を行っていただくこととした。

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
〈効能共通〉
［全製剤］
9.1.1 出血リスクが高い患者
以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1参照］
・止血障害のある患者（血小板減少症等）
・凝固障害のある患者
・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
・血管性網膜症の患者
・活動性悪性腫瘍の患者
・活動性の潰瘍性消化管障害の患者
・消化管潰瘍発症後日の浅い患者
・頭蓋内出血発症後日の浅い患者
・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

［錠2.5mg ／錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
9.1.2* 低体重の患者
出血の危険性が増大することがある。

［全製剤］
9.1.3（ドライシロップ小児用 9.1.2）潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

*：ドライシロップ小児用では設定されていない

〈全効能共通〉

9.1.1 本剤の薬理作用（抗凝固作用）により、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがある。また、止血障害又は凝固障害のある患者では、本剤の投与により出血が助長されるおそれがあるので、以下の“出血リスクが高い患者”への投与の適否は、治療上の有益性及び出血の危険性を評価したうえで、慎重に判断する必要がある。

・止血障害のある患者（血小板減少症等）
・凝固障害のある患者
・先天性又は後天性の出血性疾患
・コントロールできない重症の高血圧症
・血管性網膜症
・活動性悪性腫瘍の患者
・活動性の潰瘍性消化管障害の患者
・消化管潰瘍発症後日の浅い患者
・頭蓋内出血又は脳内出血発症後日の浅い患者
・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

悪性腫瘍はDVT又はPEの好発因子であることが知られており、成人のDVT又はPEを対象とした国内外第Ⅲ相試験では本剤群及び対照薬群のいずれにおいても、活動性悪性腫瘍の合併例において、血栓塞栓症の再発頻度が高いだけでなく、出血の発現頻度も高いことが認められ

た。その他の患者群については、一般に出血リスクが高い患者群の事例として記載した。

9.1.2 NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、体重が 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率は、体重 50kg を超える部分集団の発現率に比べ高値であった。さらに本剤群の 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率はワルファリン群と比較しても高値を示した［「Ⅴ.5.(5) 患者・病態別試験」の項（P.91-93）参照］。

一方、成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、50kg 未満の部分集団での安全性主要評価項目の発現割合が、未分画ヘパリン/ワルファリン群と比較して本剤群で高値を示すことはなかった（下表）。

しかし、低体重例での投与経験が限られていることや、NVAF 患者を対象とした臨床試験においては、低体重の患者で出血リスクが増加する可能性が示唆されていることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。なお、特定の体重をわずかに上回る、あるいは下回ることで、出血の危険性が著しく変わるとは考えられないため、判断基準となる特定の体重をカットオフ値として記載していない。

成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における体重別の安全性主要評価項目* 発現割合

体重	J-EINSTEIN DVT			J-EINSTEIN PE	
	本剤 10mg1日2回 →15mg1日1回	本剤 15mg 1日2回 →15mg1日1回	未分画ヘパリン/ ワルファリン	本剤 15mg1日2回 →15mg1日1回	未分画ヘパリン/ ワルファリン
50kg 未満	33.3% （1/3 例）	0.0% （0/6 例）	0.0% （0/2 例）	0.0% （0/4 例）	0.0% （0/1 例）
50kg 以上	10.5% （2/19 例）	10.5% （2/19 例）	10.0% （1/10 例）	3.8% （1/26 例）	0.0% （0/6 例）

*：重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血
なお、これらの試験で重大な出血は確認されていない

9.1.3 （ドライシロップ小児用 9.1.2）潰瘍性消化管障害のある患者に本剤が投与された場合、本剤の抗凝固作用により消化管出血の危険性が増大するおそれがあるため、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮することが重要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠2.5mg］
9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者
脳卒中又はTIAの既往歴のある下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者には、本剤投与の適否を慎重に検討すること。特に、脳卒中発症後日の浅い患者や抗血小板剤2剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、当該既往歴のある患者は除外されている。

【解説】

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者が除外されており、当該既往歴を有する患者における有効性及び安全性は検討されていないことから、これらの患者における慎重な投与の必要性を注意喚起することとした。また、実臨床においては、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対してアスピリンに加えて他の抗血小板薬を併用されることがあると考えられるが、出血リスクの増加が懸念されるので、抗血小板剤 2 剤を併用している患者に対する本剤の投与を避けるよう注意喚起することと

した。同様に脳卒中発症後日の浅い患者においても特に出血リスクが増大するおそれがあることを注意喚起することとした。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎不全の患者
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者は除外されている。［2.11、2.12、16.6.1参照］
［錠2.5mg］
投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.11、2.12、16.6.1参照］

9.2.2 重度の腎障害患者
〈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〉
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者は除外されている。［7.2、16.6.1参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.12、16.6.1参照］

［錠2.5mg］
9.2.2 重度の腎障害のある患者
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
投与しないこと。Fontan手術後の患者を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.12、16.6.1参照］

［ドライシロップ小児用］
9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者
投与しないこと。臨床試験では、1歳未満で血清クレアチニン値が 97.5パーセンタイル値を超える患者、及び1歳以上でeGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.10、16.6.1、17.1.1参照］

9.2.3 中等度の腎障害のある患者
［錠2.5mg／錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］
本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1（錠2.5mg 16.6.1のみ）参照］

［ドライシロップ小児用］
9.2.2 中等度の腎障害のある患者
本剤投与の適否を慎重に検討すること。eGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1参照］

【解説】

9.2.1［錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg］NVAF患者及び成人の急性症候性DVT又は急性症候性PE患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験では、クレアチニンクリアランス15mL/min未満の患者を除外したため設定した。

［錠2.5mg］下肢血行再建術施行後のPAD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験ではeGFR15mL/min/1.73m²未満の患者を除外したため設定した。

9.2.2、9.2.3

成人を対象とした国外臨床薬理試験では、クレアチニンクリアランスが 30～49mL/min の中等度腎障害及びクレアチニンクリアランスが 15～29mL/min の重度腎障害患者に本剤を投与した場合、クレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の正常腎機能又はクレアチニンクリアランス 50～79mL/min の軽度腎障害患者と比較して、曝露量及び薬力学的効果（抗凝固作用）の増強が認められた。したがって、中等度以上の腎障害患者には、本剤の投与を慎重に判断する必要がある。なお、下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では腎機能障害を有する患者に新たな安全性の懸念は確認されなかった。成人では、腎不全（クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満）の NVAF 患者、重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）の VTE 患者及び腎不全（eGFR が 15mL/min/1.73m²）の下肢血行再建術施行後の PAD 患者は禁忌である［「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P.22-25）参照」。

小児を対象とした臨床試験では、1 歳以上で eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の重度の腎機能障害は除外され、1 歳未満で血清クレアチニン値が基準値の 97.5 パーセンタイル値（下表）を超える患者は除外された。なお、日本人の小児 VTE 患者で 1 歳以上 2 歳未満の場合は、血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの、1 歳未満の場合は血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル値を超えるものが除外された。そのため、これらの患者に対しては投与禁忌である［「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項（P.130-132）参照」］。

年齢	血清クレアチニン値の 97.5 パーセンタイル値（mg/dL）
2 週	0.52
3 週	0.46
4 週	0.42
2 ヵ月	0.37
3～5 ヵ月	0.26
6～8 ヵ月	0.31
9～11 ヵ月	0.34

小児の中等度腎機能障害（eGFR が 30～60mL/min/1.73m²）患者における安全性情報は限られている。更に、成人で中等度の腎障害がある患者では血中濃度が上昇することが示唆されていることから、小児の中等度腎障害患者には、本剤の投与を慎重に判断する必要がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者
投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3参照］
9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh分類B又はCに相当）
投与しないこと。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。［2.4、16.6.2参照］

【解説】
「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項（P.130-132）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投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。［2.5（ドライシロップ小児用 2.11）参照］

【解説】
胎児発生に関する試験で、過剰な薬理作用の影響とみられる母体毒性に伴う子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量での総奇形発生率の増加（ウサギ）[75]［「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項（P.170）参照］、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）[76]［「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項（P.170）参照］、妊娠ラットにおける薬物動態試験で本剤の胎盤通過性を示す所見[68]［「Ⅶ.5.(2) 血液-胎盤関門通過性」の項（P.121）参照］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への投与は禁忌である。
［「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項（P.130-132）参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

【解説】
哺乳ラットにおける試験で、本剤が乳汁中に移行することが報告[69]されているので、授乳中の女性に投与することを避けることが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等
〈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〉
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
9.7.1*1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
9.7.2*2 （ドライシロップ小児用 9.7.1）生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施して

いない。
・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満
<Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制>
9.7.3 （錠2.5mg及びドライシロップ小児用 9.7.2）2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］

*1：ドライシロップ小児用では設定されていない。
*2：錠 2.5mg では設定されていない。

【解説】

9.7.1 NVAF 患者では、小児等に対する使用経験がないため、安全性が確立していない。
下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では 18 歳未満の患者は組入れから除外しており、安全性は確立していない。

9.7.2（ドライシロップ小児用 9.7.1）小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、受胎後 37 週以上、体重 2.6kg 以上、経口・経鼻又は胃管による栄養の期間が 10 日以上を選択基準としており、これらに該当しない生後 6 ヵ月未満の患者での有効性及び安全性は確立していないため、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、患者の状態を十分観察しながら投与する旨を記載した。

9.7.3（錠 2.5mg 及びドライシロップ小児用 9.7.2）Fontan 手術後の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、2～8 歳の小児を組入れているため、2 歳未満、9 歳以上の患者での有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者*
一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、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75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

*：ドライシロップ小児用では設定されていない。

【解説】

一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下していることから、慎重に投与する必要がある。また、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かったことからも注意が必要である。

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験においては、プラセボ群と比較して、本剤群において高齢者と非高齢者の間に出血リスクに関連する臨床的に意味のある差は認められなかった。

7．相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2（CYP3A4及びCYP2J2）により代謝される。
また、本剤はP-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。［16.4参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタッツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド） ［2.6（ドライシロップ小児用 2.5）、16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
コビシスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） ［2.7（ドライシロップ小児用 2.6）参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード） ケトコナゾール（国内未発売） ［2.8（ドライシロップ小児用 2.7）、16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
エンシトレルビル（ゾコーバ） ［2.9（ドライシロップ小児用 2.8）参照］	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害及びP-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。

【解説】

成人の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であるリトナビル、及びケトコナゾールを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。また、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であるコビシスタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大するおそれがあることから、「併用禁忌」の項に、“HIV プロテアーゼ阻害剤：リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル”、“ニルマトレルビル・リトナビル”、“コビシスタットを含有する製剤”、“アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）：イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール”及び“エンシトレルビル”を販売名とともに記載した［「Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項（P.116-119）参照］。

(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 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［8.4、16.7.6-16.7.8参照］ ［錠2.5mgは7.1、7.2も参照］	〈錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg／ドライシロップ小児用〉 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 〈錠2.5mg〉 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。 Fontan手術後患者では投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
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	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤 （アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2参照］	〈錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 〈錠2.5mg〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を 十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 Fontan手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 〈ドライシロップ小児用〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。

	重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	〈錠・細粒分包・OD錠10mg、15mg〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 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、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 〈錠2.5mg〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 Fontan手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 〈ドライシロップ小児用〉 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン ［16.7.4参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4を強力に誘導し、P-糖タンパクを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

【解説】

ヘパリン製剤等の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤は、両剤若しくは本剤の抗凝固作用が相加的に増強されることから、注意を促すこととした。特に、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩等の抗血小板剤との併用については、出血リスクが高まることを踏まえ、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する必要がある。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤について、下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、アスピリ

ン 81～100mg/日への本剤の上乗せ投与が行われるが、更に NSAIDs も併用する場合は、出血リスクが高くなるため、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とすることとした。［「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項（P.133-139）参照］［錠 2.5mg は「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P.22-25）も参照］
また、フルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンとの併用については、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、NVAF 患者及び成人の DVT 又は PE 患者の初期 3 週間治療後の維持期においては、10mg 1 日 1 回への減量も含めた慎重な判断を行うことが必要である。成人の DVT 又は PE 患者に 15mg 1 日 2 回投与を行う初期 3 週間においては、抗凝固療法の有効性確保が重要であるため、曝露量増加に起因する出血リスクの増加が危惧される場合においても、本剤の減量を選択すべきでないと考えられる。したがって、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、併用は避けることとした［「Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項（P.116-119）参照］。
下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、2.5mg 1 日 2 回投与からの減量については検討していないため、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみこれらの薬剤と併用することとした。
10 歳の日本人小児の平均体重は性別によらず約 30kg であり、10 歳以上の小児では、主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現量が成人と大きく異ならず、腎機能についても成人と変わらないとされている。そのため、体重 30kg 以上の小児 VTE 患者に対しては、これらの薬剤との併用時には成人と同様に 10mg 1 日 1 回へ減量することを考慮するよう記載した。体重 30kg 未満の小児 VTE 患者では、薬物動態が成人とは異なることから、症例ごとにベネフィットとリスクを評価したうえで治療上やむを得ないと判断された場合を除き、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンと併用は避けることとした。
Fontan手術後の小児患者では、減量について検討していないため、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンと併用は避けることとした。
CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンと併用した場合には、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ことが報告されており、併用する場合には、本剤のクリアランスが増加し、薬効が低下するため注意する必要がある。
フェニトイン等の CYP3A4 を強力に誘導する薬剤との併用投与試験は実施されていないが、各薬剤との相互作用による本剤の薬効低下が推測されることから、注意を喚起した。

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

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］

11.1.2 肝機能障害・黄疸

ALT上昇、AST上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。

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ので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部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を行うこと。［8.7参照］

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.1.5 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。

【解説】

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、成人の NVAF 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験、成人の DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び、Fontan 手術後の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の統合データにおける頻度を記載している。

11.1.1「出血」については、成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験で、評価項目判定委員会により「重大な出血」と判定された事象が多かった出血、医学的に重大と考えられる出血を記載した。小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の本剤投与では「重大な出血」は認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は本剤投与群の 3.0%（10/329 例）に認められ、重症度が軽度の出血は、胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿であり、重症度が中等度の出血は吐血、胃出血、皮下出血、鼻出血であった。

「出血」には、重篤な、ときには致死的な転帰を辿る可能性がある事象もあるため、本剤の投与開始後、出血性合併症の徴候も含め、異常の有無を注意深く観察すべきと考え、処置方法及び出血性合併症を記載した。

11.1.2 これまでに実施された成人を対象とした前臨床試験及び臨床試験、ならびに小児を対象とした臨床試験による検討からは、本剤投与による肝機能障害の発現に関して特別な機序を示唆する所見は得られていない。しかしながら、成人及び小児を対象とした本剤の臨床試験に

おいて、ALT 等の肝酵素上昇、ビリルビン上昇及び黄疸が報告されていることから、本剤を患者の肝機能に対する観察を十分に行った上で投与し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内での成人患者への使用において、2012 年販売開始以後、本剤服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が報告されており、中には死亡に至った症例も含まれていた。自発報告であるため、頻度不明であるが、本剤投与中に観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音など異常が認められた場合は、本剤を中止し、間質性肺炎の可能性を注意して適切な処置を行うこととした。

なお、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、間質性肺疾患の報告はなかった。

11.1.4 成人を対象とした国外第Ⅲ相試験の本剤投与群における血小板減少関連事象の発現頻度は、NVAF 患者で 0.49%、DVT 及び PE 患者で 0.19%であり、国内第Ⅰ～Ⅲ相試験では、重篤な血小板減少症の報告はなかった。しかしながら、国内において、2012 年販売開始以後、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少の報告が集積されたため、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とした。

小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、本剤群で 5.5%（18/329 例）に認められた。血小板数が 50×109/L を下回ったのは、本剤群で 3.6%（12/329 例）に認められ、いずれも重症度は軽度で、12 例中 6 例に出血が発現したが、いずれも軽微であった。なお、血小板数が 50×109/L を下回ったもののうち、本剤群の 12 例中 10 例は抗がん剤を併用していた。小児 VTE 患者では、成人の場合と比べ、一般にがん化学療法実施中の患者等、血小板減少症を生じている場合が多いため、本剤による出血の危険性が増大することに十分に留意すること。

11.1.5 経口抗凝固薬投与後に起こる急性腎障害のひとつとして、抗凝固薬関連腎症（Anticoagulant-related nephropathy、ARN）が知られており、海外においては経口抗凝固薬の添付文書に ARN を追記する措置が行われた。国内においても、経口抗凝固薬について、急性腎障害又は ARN との因果関係が否定できない症例が集積したことから、注意喚起することとした。なお、ARN の判断基準等は国内外のガイドライン等で確立していないため、本項には「急性腎障害」を ARN の特徴的な所見と共に記載した[77),78)]。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10% 未満	0.1～1% 未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難		
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症（血小板数増加等）	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN上昇	
生殖器	月経過多	性器出血		
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血	
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷	
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫	

注）副作用の頻度については、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、並びに小児のFontan手術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき算出した。

副作用一覧表

○非弁膜症性心房細動患者

国内第Ⅲ相試験（試験 12620）	
安全性調査対象症例数	639
副作用等の発現症例数	326
副作用等の発現率	51.0%

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
血液及びリンパ系障害	23	(3.6)
貧血	17	(2.66)
出血性貧血	1	(0.16)
鉄欠乏性貧血	5	(0.78)
赤血球増加症	1	(0.16)
心臓障害	7	(1.1)
心不全	3	(0.47)
慢性心不全	1	(0.16)
うっ血性心不全	1	(0.16)
心肺停止	1	(0.16)
伝導障害	1	(0.16)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.16)
耳及び迷路障害	2	(0.31)
耳出血	2	(0.31)
内分泌障害	1	(0.16)
甲状腺機能低下症	1	(0.16)
眼障害	35	(5.48)
白内障	1	(0.16)
結膜出血	23	(3.6)
複視	1	(0.16)
散瞳	1	(0.16)
後嚢部混濁	1	(0.16)
網膜出血	7	(1.1)
強膜出血	1	(0.16)
硝子体出血	1	(0.16)
胃腸障害	97	(15.18)
腹部不快感	1	(0.16)
上腹部痛	2	(0.31)
肛門出血	3	(0.47)
結腸ポリープ	1	(0.16)
便秘	5	(0.78)
腸憩室	2	(0.31)
食道憩室	1	(0.16)
十二指腸潰瘍	1	(0.16)
心窩部不快感	1	(0.16)
胃出血	2	(0.31)
胃粘膜病変	2	(0.31)
胃潰瘍	3	(0.47)
出血性胃潰瘍	5	(0.78)
胃炎	2	(0.31)
萎縮性胃炎	2	(0.31)
びらん性胃炎	1	(0.16)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
出血性胃炎	1	(0.16)
歯肉出血	40	(6.26)
血便排泄	5	(0.78)
痔出血	11	(1.72)
痔核	1	(0.16)
メレナ	7	(1.1)
口腔内出血	12	(1.88)
悪心	1	(0.16)
急性膵炎	1	(0.16)
歯冠周囲炎	1	(0.16)
直腸ポリープ	1	(0.16)
逆流性食道炎	1	(0.16)
唾液変性	2	(0.31)
上部消化管出血	3	(0.47)
全身障害及び投与局所様態	12	(1.88)
胸痛	1	(0.16)
顔面浮腫	1	(0.16)
浮腫	1	(0.16)
末梢性浮腫	2	(0.31)
心突然死	1	(0.16)
突然死	6	(0.94)
口渇	1	(0.16)
肝胆道系障害	9	(1.41)
アルコール性肝疾患	1	(0.16)
胆嚢ポリープ	1	(0.16)
肝機能異常	4	(0.63)
脂肪肝	1	(0.16)
肝障害	2	(0.31)
傷害、中毒及び処置合併症	26	(4.07)
上顆炎	1	(0.16)
処置後出血	1	(0.16)
皮下血腫	4	(0.63)
硬膜下血腫	1	(0.16)
外傷性血腫	1	(0.16)
外傷性出血	3	(0.47)
創傷出血	15	(2.35)
臨床検査	52	(8.14)
ALT(GPT)増加	5	(0.78)
AST(GOT)増加	2	(0.31)
Al-P 増加	3	(0.47)
血中 CPK 増加	1	(0.16)
血中ブドウ糖増加	1	(0.16)
血中尿素増加	1	(0.16)
血中尿酸増加	3	(0.47)
尿中血陽性	18	(2.82)
C-反応性タンパク増加	1	(0.16)
薬物濃度治療量以下	1	(0.16)
γ-GTP 増加	2	(0.31)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.16)
ヘモグロビン減少	3	(0.47)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
リンパ球数減少	1	(0.16)
便潜血	7	(1.1)
便潜血陽性	9	(1.41)
血小板数減少	3	(0.47)
尿タンパク	1	(0.16)
尿中タンパク陽性	1	(0.16)
尿中ウロビリン陽性	1	(0.16)
白血球数増加	2	(0.31)
代謝及び栄養障害	7	(1.1)
食欲減退	1	(0.16)
糖尿病	3	(0.47)
痛風	1	(0.16)
高血糖	1	(0.16)
高尿酸血症	2	(0.31)
筋骨格系及び結合組織障害	9	(1.41)
滑液包炎	1	(0.16)
コンパートメント症候群	1	(0.16)
出血性関節症	4	(0.63)
筋肉内出血	5	(0.78)
筋骨格硬直	1	(0.16)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3	(0.47)
大腸腺腫	1	(0.16)
直腸癌	1	(0.16)
小細胞肺癌、病期不明	1	(0.16)
神経系障害	10	(1.56)
脳出血	2	(0.31)
脳梗塞	1	(0.16)
痙攣	1	(0.16)
浮動性めまい	1	(0.16)
味覚異常	1	(0.16)
頭痛	1	(0.16)
意識消失	1	(0.16)
被殻出血	1	(0.16)
視床出血	2	(0.31)
精神障害	1	(0.16)
幻覚	1	(0.16)
腎及び尿路障害	35	(5.48)
血尿	24	(3.76)
緊張性膀胱	1	(0.16)
腎結石症	1	(0.16)
神経因性膀胱	1	(0.16)
頻尿	2	(0.31)
腎不全	1	(0.16)
腎機能障害	5	(0.78)
尿道出血	1	(0.16)
生殖系及び乳房障害	3	(0.47)
性器出血	2	(0.31)
外陰部出血	1	(0.16)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	101	(15.81)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
鼻出血	88	(13.77)
喀血	14	(2.19)
間質性肺疾患	1	(0.16)
皮膚及び皮下組織障害	60	(9.39)
脱毛症	1	(0.16)
円形脱毛症	1	(0.16)
皮膚嚢腫	1	(0.16)
湿疹	2	(0.31)
皮下出血	50	(7.82)
過角化	1	(0.16)
爪床出血	3	(0.47)
瘙痒症	1	(0.16)
紫斑	1	(0.16)
発疹	2	(0.31)
皮膚出血	1	(0.16)
血管性紫斑病	1	(0.16)
血管障害	12	(1.88)
血腫	3	(0.47)
出血	7	(1.1)
高血圧	1	(0.16)
出血性ショック	1	(0.16)

MedDRAversion 12.1

○成人の深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）	
安全性調査対象症例数	77
副作用等の発現症例数	30
副作用等の発現率	39.0%

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
眼障害	2	(2.6)
結膜出血	1	(1.3)
結膜炎	1	(1.3)
胃腸障害	7	(9.1)
腹痛	1	(1.3)
便秘	1	(1.3)
歯肉出血	1	(1.3)
血便排泄	4	(5.2)
痔出血	1	(1.3)
口の感覚鈍麻	1	(1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4	(5.2)
末梢性浮腫	1	(1.3)
穿刺部位出血	1	(1.3)
発熱	1	(1.3)
口渇	1	(1.3)
肝胆道系障害	2	(2.6)
肝機能異常	2	(2.6)
傷害、中毒及び処置合併症	1	(1.3)
皮下血腫	1	(1.3)
臨床検査	5	(6.5)
血中ビリルビン増加	1	(1.3)
尿中血陽性	2	(2.6)
肝機能検査異常	2	(2.6)
腎及び尿路障害	1	(1.3)
慢性腎不全	1	(1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8	(10.4)
咳嗽	1	(1.3)
鼻出血	6	(7.8)
喀血	1	(1.3)
間質性肺疾患	1	(1.3)
皮膚及び皮下組織障害	10	(13)
薬疹	1	(1.3)
皮下出血	8	(10.4)
点状出血	1	(1.3)

MedDRA version 16.1

（試験 14568 及び試験 15960 のリバーロキサバン群を併合）

○小児の静脈血栓塞栓症患者

国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）	
安全性調査対象症例数	329
副作用等の発現症例数	90
副作用等の発現率	27.4%

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	2	(0.6)
出血性素因	1	(0.3)
内出血発生の増加傾向	1	(0.3)
眼障害	1	(0.3)
網膜出血	1	(0.3)
胃腸障害	21	(6.4)
腹部不快感	1	(0.3)
腹痛	1	(0.3)
上腹部痛	1	(0.3)
下痢	3	(0.9)
血性下痢	1	(0.3)
出血性腸炎	1	(0.3)
胃出血	1	(0.3)
歯肉出血	10	(3.0)
口腔内出血	2	(0.6)
悪心	3	(0.9)
嘔吐	2	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(1.8)
カテーテル留置部位出血	1	(0.3)
疲労	3	(0.9)
異常感	1	(0.3)
冷感	1	(0.3)
肝胆道系障害	3	(0.9)
胆嚢障害	1	(0.3)
肝機能異常	2	(0.6)
感染症および寄生虫症	1	(0.3)
口腔ヘルペス	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	21	(6.4)
偶発的過量投与	1	(0.3)
偶発的過少量投与	1	(0.3)
挫傷	9	(2.7)
切開部位出血	2	(0.6)
処置による出血	1	(0.3)
ストーマ部出血	1	(0.3)
皮下血腫	7	(2.1)
創傷出血	2	(0.6)

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
臨床検査	6	(1.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)
フィブリンＤダイマー増加	1	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
肝酵素上昇	1	(0.3)
プロトロンビン時間延長	1	(0.3)
体重増加	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(0.3)
食欲減退	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)
関節痛	1	(0.3)
神経系障害	6	(1.8)
浮動性めまい	1	(0.3)
頭痛	3	(0.9)
錯感覚	1	(0.3)
痙攣発作	1	(0.3)
腎および尿路障害	3	(0.9)
血尿	1	(0.3)
膀胱出血	1	(0.3)
尿閉	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	23	(7.0)
月経困難症	1	(0.3)
月経過多	20	(6.1)
不正子宮出血	1	(0.3)
腟出血	2	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(6.4)
鼻出血	20	(6.1)
肺出血	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	10	(3.0)
脱毛症	4	(1.2)
円形脱毛症	1	(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)
発疹	2	(0.6)
皮膚出血	2	(0.6)
血管障害	1	(0.3)
出血	1	(0.3)

MedDRA version 21.1

○下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者

国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）※	
安全性調査対象症例数	3256
副作用等の発現症例数	124
副作用等の発現率	3.8%

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	19	(0.6)
貧血	16	(0.5)
失血性貧血	1	(＜0.1)
鉄欠乏性貧血	2	(＜0.1)
心臓障害	3	(＜0.1)
冠動脈疾患	2	(＜0.1)
頻脈	1	(＜0.1)
眼障害	2	(＜0.1)
眼出血	1	(＜0.1)
硝子体出血	1	(＜0.1)
胃腸障害	39	(1.2)
腹部不快感	1	(＜0.1)
腹痛	1	(＜0.1)
上腹部痛	5	(0.2)
便秘	1	(＜0.1)
下痢	7	(0.2)
出血性腸憩室	1	(＜0.1)
口内乾燥	1	(＜0.1)
消化不良	5	(0.2)
鼓腸	1	(＜0.1)
胃前庭部毛細血管拡張症	1	(＜0.1)
胃潰瘍	2	(＜0.1)
出血性胃潰瘍	1	(＜0.1)
胃炎	3	(＜0.1)
胃食道逆流性疾患	1	(＜0.1)
歯肉出血	1	(＜0.1)
下部消化管出血	1	(＜0.1)
メレナ	2	(＜0.1)
悪心	3	(＜0.1)
上部消化管出血	2	(＜0.1)
嘔吐	3	(＜0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(0.3)
無力症	1	(＜0.1)
胸痛	1	(＜0.1)
薬物不耐性	1	(＜0.1)
顔面浮腫	1	(＜0.1)
疲労	1	(＜0.1)
末梢性浮腫	1	(＜0.1)
末梢腫脹	1	(＜0.1)
穿刺部位出血	1	(＜0.1)
発熱	1	(＜0.1)
血管ステント狭窄	2	(＜0.1)
肝胆道系障害	1	(＜0.1)
肝機能異常	1	(＜0.1)

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.2)
挫傷	1	(＜0.1)
過量投与	1	(＜0.1)
皮膚裂傷	1	(＜0.1)
血管偽動脈瘤	1	(＜0.1)
創傷出血	1	(＜0.1)
臨床検査	7	(0.2)
血圧上昇	1	(＜0.1)
凝固時間延長	1	(＜0.1)
ヘモグロビン減少	2	(＜0.1)
肝酵素上昇	1	(＜0.1)
便潜血陽性	2	(＜0.1)
代謝および栄養障害	1	(＜0.1)
食欲減退	1	(＜0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	(＜0.1)
筋肉痛	1	(＜0.1)
変形性関節症	1	(＜0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(＜0.1)
骨髄異形成症候群	1	(＜0.1)
神経系障害	11	(0.3)
浮動性めまい	5	(0.2)
頭痛	5	(0.2)
失神	1	(＜0.1)
精神障害	2	(＜0.1)
不眠症	1	(＜0.1)
睡眠障害	1	(＜0.1)
腎および尿路障害	5	(0.2)
血尿	3	(＜0.1)
腎不全	1	(＜0.1)
腎機能障害	1	(＜0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(0.2)
鼻出血	6	(0.2)
鼻汁変色	1	(＜0.1)
肺線維症	1	(＜0.1)
皮膚および皮下組織障害	22	(0.7)
アレルギー性皮膚炎	1	(＜0.1)
薬疹	2	(＜0.1)
斑状出血	2	(＜0.1)
痒疹	1	(＜0.1)
そう痒症	4	(0.1)
アレルギー性そう痒症	2	(＜0.1)
発疹	8	(0.2)
蕁麻疹	4	(0.1)
外科および内科処置	1	(＜0.1)
抜歯	1	(＜0.1)
血管障害	8	(0.2)
血圧変動	1	(＜0.1)
血腫	2	(＜0.1)
低血圧	1	(＜0.1)

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
間欠性跛行	1	(＜0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	2	(＜0.1)
静脈閉塞	1	(＜0.1)

MedDRA version 22.1

※本試験における有害事象（副作用）は、本剤の安全性プロファイルが既に構築されていることを踏まえ、重篤な有害事象はすべて収集したが、非重篤な有害事象については対象を絞った収集を行った。また、有効性主要及び副次評価項目並びに安全性評価項目として評価した事象は、有害事象として収集しなかった。なお、日本人については、治験中の安全性情報の収集及び報告にかかわる国内の規制要件に従い、一部の有効性、及び安全性評価項目のうち、重篤とみなされる事象については有害事象として収集したことから、これらを含む総計を提示する。

○Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者

国際共同第Ⅲ相試験（試験18226 パート A＋パート B）	
安全性調査対象症例数	76
副作用等の発現症例数	23
副作用等の発現率	30.3%

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	1	(1.3)
内出血発生の増加傾向	1	(1.3)
好中球減少症	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(3.9)
注射部位出血	1	(1.3)
発熱	1	(1.3)
血管穿刺部位内出血	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	1	(1.3)
上咽頭炎	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	8	(10.5)
挫傷	1	(1.3)
転倒	1	(1.3)
口唇損傷	1	(1.3)
眼窩周囲出血	1	(1.3)
処置による出血	1	(1.3)
皮下血腫	2	(2.6)
歯牙損傷	1	(1.3)
臨床検査	2	(2.6)
血中ビリルビン増加	1	(1.3)
プロトロンビン時間延長	1	(1.3)
代謝および栄養障害	1	(1.3)
食欲減退	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(6.6)
咳嗽	1	(1.3)
鼻出血	3	(3.9)
鼻漏	1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	8	(10.5)
斑状出血	6	(7.9)
点状出血	2	(2.6)
紫斑	1	(1.3)
発疹	1	(1.3)
血管障害	4	(5.3)
血腫	3	(3.9)
出血性ショック	1	(1.3)

MedDRA version 23.0

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

［全製剤］

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

・適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。消失半減期は成人で5～13時間、小児等で1～4時間である。［16.1.1、16.1.2、16.6.3*参照］

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

・機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

*：錠 2.5mg では設定されていない。

【解説】

本剤を過量投与した場合の処置方法として設定した。

出血の管理方法の 1 つとして、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止することとしたが、臨床試験における本剤の半減期は、若年（20～45 歳）の被験者では 5～9 時間、高齢（≧75 歳）の被験者では 11～13 時間であるため、本剤の消失半減期は 5～13 時間と記載した。小児の被験者では半減期 1～4 時間を記載した。

11. 適用上の注意

イグザレルト錠

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

［錠2.5mg／錠・OD錠10mg、15mg］

（OD錠 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。

［OD錠］

14.1.2 本剤は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。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

［ドライシロップ小児用］

14.1.1 分包して交付しないこと。

14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水を加え、均一に懸濁されるまで60 秒以上振り混ぜて調製する。51.7mg入り瓶については1瓶に水50mL、103.4mg入り瓶については1瓶に水100mLを加えて懸濁すると、リバーロキサバンとして1mg/mLの懸濁液となる。なお、調製後のシロップ剤を水若しくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

調製後のシロップ剤は、毎回10秒以上振とう後、計量用ピペットを用いて1回量を量りとること。なお、投与量に応じて、適切な計量用ピペットを使用すること。

14.2.3 保存時

調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から14日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。

【解説】

［錠2.5mg／錠・OD錠10mg、15mg］

14.1（OD 錠 14.1.1）PTP シートの誤飲対策のために業界統一の対応（平成 31 年 1 月 17 日付、日薬連発 第 54 号）に基づき設定した。日本気管食道科学会から患者が PTP シートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、対応を検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載した。

［OD錠］

14.1.2、14.2.3 OD 錠の服用に関する一般的な注意（平成 31 年 1 月 17 日付、日薬連発 第 54 号）を記載するとともに、脳卒中発症後等で臥位状態の患者が投与対象に含まれることを考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。

［ドライシロップ小児用］

14.1 本剤は、1 瓶ごとに 1 名の患者に交付し、調製のうえ投与することを想定した製品であり、小分け等の操作を行った場合の安定性は検討されていない。また、本剤は顆粒剤であるが、瓶内に飲料水を加え懸濁して服用する製剤であるため、顆粒のまま服用しないように指導することと記載した。

14.2. 本剤を服用する際には、調製後にさらに薄めたり、懸濁液を食品（アイスクリーム、ヨーグ

ルト等を含む）やジュース等に混ぜて投与しないこと。本剤の使用にあたっては取扱説明書等を参照のうえ、調製方法、服用方法及び保管・廃棄について指導すること。

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
15.1.1 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本剤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、本剤群では59例中7例に認められた。
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤又は抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

【解説】

15.1.1 海外で実施された抗リン脂質抗体症候群（APS）の中で特に血栓症再発のリスクが高い、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（triple positive）である患者を対象に、本剤とワルファリンの有効性及び安全性を検討する医師主導の無作為化非盲検試験において、ワルファリン群（0/61 例）と比較して、本剤群（7/59 例）で血栓塞栓性イベントの再発割合が高いことが報告された [79]。この報告を受けて、その他の公表論文、本剤の第Ⅲ相試験、自発症例報告データを分析した結果、抗リン脂質抗体を有する一般的な集団では血栓塞栓性イベントのリスクの増加は示されなかったが、triple positive の APS 患者では、血栓塞栓性イベントのリスクが高まると考えられたため、当該試験結果をその他の注意として記載した。

15.1.2 海外で実施された経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）後 1～7 日後の患者を対象に、本剤をベースとした治療と抗血小板薬をベースとした治療を比較検討する試験において、本剤群では抗血小板薬群よりも全死亡及び血栓塞栓イベントが多く認められた。TAVR 後の血栓症予防は適応外であるが、重要な情報として当該試験結果をその他の注意として記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項（P.97-105）参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果の概要[80)]

試験項目		動物種/系統等	投与量又は濃度〔投与経路〕	性別（n/群）	試験成績
中枢神経系	一般症状、自発運動量、体温	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6）	本剤による影響は認められなかった。
	痙攣誘発作用、抗痙攣作用、鎮痛作用の有無、ヘキソバルビタールによる睡眠時間に及ぼす影響	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6～8）	本剤による影響は認められなかった。
呼吸器系	最大吸気圧及び呼気圧、呼吸量、動脈血ガス分圧等	麻酔下イヌ（ビーグル、12～35月齢）	0、3、10、30 mg/kg〔十二指腸内〕	雄（3）雌（3）	本剤による影響は認められなかった。
心血管系	血行動態パラメータ（血圧、心拍出量、心拍数等）、心電図（PQ、QRS、QT 間隔）				
	心室再分極に及ぼす影響（カリウム電流、活動電位等）	hERG 発現 CHO 細胞、ウサギプルキンエ線維	0、0.1、1、10 μM〔in vitro〕	－	本剤による影響は認められなかった。
腎／泌尿器系	尿量、電解質（Na+、K+、Cl-）排泄量	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（10）	本剤の影響は認められなかった。
糖・脂質代謝	血漿中脂質濃度、血糖値	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6～10）	本剤による影響は認められなかった。
消化管系	消化管運動（腸管内硫酸バリウム輸送）に及ぼす影響	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（5）	本剤による影響は認められなかった。
	本剤の吸収に及ぼす活性炭の影響	ラット（Wistar、約８週齢）	10mg/kg〔経口〕	雄（3）	活性炭の投与により、本剤血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は約 97%低下した。
血液系	血球数、ヘマトクリット、総ヘモグロビン、遊離ヘモグロビン、トロンビン時間、トロンボプラスチン時間	ラット（Wistar、約６週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（8～10）	血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットにおいてリバーロキサバンの影響は認められなかった。トロンビン時間、トロンボプラスチン時間は、3mg/kg 以上で延長した。
平滑筋	摘出回腸に及ぼす影響（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニン収縮）	モルモット摘出回腸	0、0.2、2.3 μM〔in vitro〕	－	本剤による影響は認められなかった。

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、C_{max}：最高血漿中濃度

(3) その他の薬理試験 [81)]

リバーロキサバンは、グラム陽性菌に対する抗菌剤であるリネゾリドに類似の構造を有することから、リバーロキサバン並びにその代謝物 M-1、M-2 及び M-15 の抗菌作用が検討された。その結果、リバーロキサバン及びその代謝物はいずれもリネゾリド感受性菌に対し、臨床的に意義のある抗菌作用を示さなかった。また、リバーロキサバンはリネゾリドの抗菌作用に影響を及ぼさなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [82)]

経口投与においては、技術的に投与可能な最高用量（500mg/kg）においても死亡例は認められなかった。静脈内投与では、投与部位の変化及び自発運動の低下、腹臥、労作呼吸等が認められた。

単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）	
		雄	雌
マウス（NMRI、雌雄各 n=5）	経口	＞500	＞500
	静注	＞25	＞25
ラット（Wistar、雌雄各 n=5）	経口	＞500	＞500

(2) 反復投与毒性試験 [83)]

マウスで最長 13 週間まで、ラットで最長 26 週間まで、イヌで最長 52 週間までの反復投与毒性試験を実施したところ、検討した最高用量まで臓器毒性は認められなかった。

反復投与毒性試験

動物種（系統）	投与期間	投与量（mg/kg）〔投与経路〕	無毒性量（mg/kg/日）	所見
マウス（CD1、雌雄各 n=10）	4 週間	0、12.5、50、200〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：200 雌：50	雌 200mg/kg 群でヘマトクリット及びヘモグロビンの軽度な減少が認められた。
	13 週間	0、50、100、200〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：100 雌：200	雄 200mg/kg 群で脾臓辺縁帯の細胞密度増加が認められた。
	13 週間	0、1250、2500、5000*〔経口（混餌）〕	雄：5000* 雌：5000*	毒性所見は認められなかった。
	13 週間	0、60、300、1500〔経口（微粉砕）〕	雄：1500 雌：1500	毒性所見は認められなかった。
ラット（Wistar、雌雄各 n=10、又は 20）	4 週間	0、12.5、50、200〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：200	雄 200mg/kg 群で一過性の体重増加が認められた。
	13 週間	0、12.5、50、200〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：200 雌：200	毒性所見は認められなかった。
	13 週間	0、75、150、300〔経口（混餌）〕	雄：＜75 雌：＜75	すべての投与群で体重増加抑制が認められた。
	13 週間	0、60、300、1500〔経口（微粉砕）〕	雄：1500 雌：1500	毒性所見は認められなかった。
	26 週間	0、12.5、50、200〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：12.5 雌：200	雄 50mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められた。
イヌ（ビーグル、雌雄各 n=3 又は 4）	4 週間	0、15、50、150〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：＜15 雌：＜15	すべての投与群で観血的手技（採血、血圧測定）に伴う出血が認められた。
	13 週間	0、15、50、150〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：50	雌雄 150mg/kg 群に重度な出血及び赤血球系パラメータの減少が認められた。
	52 週間	0、5、15、50〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：5	雌 15mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められた。

* 単位：ppm、PEG：ポリエチレングリコール

(3) 遺伝毒性試験 [84]

ネズミチフス菌を用いた復帰変異原性試験（Ames 試験）（in vitro）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験（in vitro）、マウスを用いた小核試験（in vivo）において突然変異及び染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験 [85]

雌雄マウス（CD1、各 n=60）並びに雌雄ラット（Wistar、各 n=60）に、リバーロキサバン 0、10、20 及び 60mg/kg を 2 年間反復経口投与したところ、いずれの動物種においても発がん性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に関する発生試験（ラット）[86]

雌雄ラット(Wistar、各 n=24)に、リバーロキサバン 0、12.5、50 及び 200mg/kg（PEG 共沈体）を雄ラットには交配前 4 週間及びその後の交配期間から剖検まで、雌ラットには交配前 2 週間及びその後の交配期間から妊娠 7 日まで連日経口投与したところ、200mg/kg 群の雌雄動物に摂餌量の減少、同群雄動物に体重増加抑制を認めたが、受胎能や着床に対しては異常所見を認めず、無毒性量は雌雄親動物で 50mg/kg/日、生殖能及び胎児に対して 200mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[75),87]

妊娠ラット（Wistar、n=22）に、リバーロキサバン 0、10、35 及び 120mg/kg（PEG 共沈体）を妊娠 6～17 日目まで連日経口投与したところ、120mg 群の母動物に子宮内出血、貧血、摂餌量の減少、体重増加の抑制が認められ、胎児では 120mg 群で体重の減少、骨化遅延が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対して、いずれも 35mg/kg/日と推定された [87]。

妊娠ウサギ（Himalayan、n=20）に、リバーロキサバン 0、2.5、10、40 及び 160mg/kg（PEG 共沈体）を妊娠 6～20 日目まで連日経口投与したところ、2.5mg/kg 以上の群に赤色腟排泄物を認め、10mg/kg 以上の群に摂餌量・飲水量の減少、流産率の増加、着床後死亡の増加が認められた。また、母動物の毒性発現用量である 40mg/kg*以上から総奇形発生率の増加並びに軽微な骨化遅延及び胸骨分節癒合の増加が観察され、母動物の全身毒性に関連した二次的影響と考えられた。このことから、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 2.5mg/kg/日未満、母動物の生殖能及び胎児に対して 2.5mg/kg/日と推定された [75]。

*：遊離型リバーロキサバンの全身曝露量（AUC）として 3.065mg･h/L、ヒトに 1 日 1 回 15mg 投与時の 27 倍相当となる用量

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）[76]

雌ラット（Wistar、n=25）に、リバーロキサバン 0、2.5、10 及び 40mg/kg を妊娠 6 日目～分娩後 21 日目まで連日経口投与したところ、40mg/kg 群の母動物に摂餌量の減少・体重増加抑制、剖検で子宮の赤色塊や肝、脾、肺、心、腎の退色と出血及び二次的な貧血を認め、分娩障害が示唆され、子宮内死亡胎児、胎盤遺残、哺育率の減少、出生児の 4 日生存率の低下が認められた。また、10mg/kg 以上の群に死産の増加が認められた。なお、F1 出生児の身体発達、反射、自発運動並びに学習及び記憶能、F1 の受胎能、F2 世代には影響が認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能並びに出生前及び出生後の F1 世代に対して 2.5mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性[88)]

(参考)

一連の反復投与毒性試験の結果、免疫毒性を示唆する所見は認められなかったことから、免疫毒性に特化した試験は実施しなかった。なお、ラットでの 13 週間反復投与試験（0、12.5、50 及び 200mg/kg：PEG）において免疫毒性が検討された。その結果、PFCA 及び脾細胞数測定、FACS 解析（細胞表面マーカー解析）を実施した結果、免疫学的な毒性所見は認められなかった。

2) 光毒性[89)]

本剤の光毒性をマウス線維芽細胞（3T3、A31）を用いた紫外線（5J/cm^2）照射による細胞生存率（24 時間目）を測定し、生死判別後の紫外線照射細胞の EC_{50} と非照射対照細胞の EC_{50} の比率として光毒性係数（PIF）で評価した。その結果、本剤 250μg/mL の最高濃度においても紫外線照射の有無に関わらず細胞の生存率に差は認められず PIF は 1 と見積もられ、本剤に光毒性はないと考えられた。

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)]

有効成分：該当しない

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

２．有効期間

イグザレルト錠	有効期間： 36 ヵ月
イグザレルト細粒分包	有効期間： 36 ヵ月
イグザレルト OD 錠	有効期間： 36 ヵ月
イグザレルトドライシロップ小児用	有効期間： 36 ヵ月

３．包装状態での貯法

イグザレルト錠	貯法：室温保存
イグザレルト細粒分包	貯法：室温保存
イグザレルト OD 錠	貯法：室温保存
イグザレルトドライシロップ小児用	貯法：室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ（小児 VTE、小児 Fontan 手術後）（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

イグザレルトを服用される患者さんへ－末梢動脈疾患（PAD）の治療について－（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「XIII. 備考」その他の関連資料（P.195）参照

６．同一成分・同効薬

該当しない

７．国際誕生年月日

2008 年 9 月 15 日（カナダ）

X．管理的事項に関する項目

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

イグザレルト 剤　形	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
錠　2.5mg	2022 年 6 月 20 日	30400AMX00209000	2022 年 8 月 18 日	2022 年 10 月 24 日
錠　10mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00042000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 4 月 18 日
錠　15mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00041000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 4 月 18 日
細粒分包 10mg	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01028000	2015 年 11 月 28 日	2015 年 12 月 7 日
細粒分包 15mg	2015 年 9 月 28 日	22700AMX01027000	2015 年 11 月 28 日	2015 年 12 月 7 日
OD 錠 10mg	2020 年 8 月 6 日	30200AMX00759000	2020 年 12 月 11 日	2021 年 1 月 18 日
OD 錠 15mg	2020 年 8 月 6 日	30200AMX00760000	2020 年 12 月 11 日	2021 年 1 月 18 日
ドライシロップ 小児用 51.7mg	2021 年 1 月 22 日	30300AMX00015000	2021 年 4 月 21 日	2021 年 7 月 12 日
ドライシロップ 小児用 103.4mg	2021 年 1 月 22 日	30300AMX00016000	2021 年 4 月 21 日	2021 年 7 月 12 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

効能又は効果追加

■イグザレルト錠 10mg 及び 15mg

承 認 年 月 日：2015 年 9 月 24 日

内容：「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

■イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg

承 認 年 月 日：2015 年 12 月 2 日

内容：「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

効能又は効果、用法及び用量一部変更承認

■イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg

承認年月日：2021 年 1 月 22 日

内容：小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果、用法及び用量の追加

■イグザレルト錠 2.5mg

承認年月日：2022 年 6 月 20 日

内容：「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果の追加、用法及び用量の追加

■イグザレルト錠 2.5mg、イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び 103.4mg

承認年月日：2023 年 11 月 24 日

内容：「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果の追加

X．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

■イグザレルト錠10mg及び15mg、イグザレルト細粒分包10mg及び15mg

再審査結果通知年月日：2022 年 3 月 9 日

再審査対象の効能・効果：「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」

再審査結果：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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

■「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）及び「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）

8 年（2012 年 1 月 18 日～2020 年 1 月 17 日）（終了）

■「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児 VTE）

4 年（2021 年 1 月 22 日～2025 年 1 月 21 日）

■「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」（PAD）

4 年（2022 年 6 月 20 日～2026 年 6 月 19 日）

■「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」（小児 Fontan 手術後）

4 年（2023 年 11 月 24 日～2027 年 11 月 23 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

イグザレルト錠

用量	包装			HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算コード
2.5mg	PTP包装	100 錠	(10 錠×10)	1291988010101	3339003F5020	3339003F5020	622919801
10mg	PTP包装	100 錠	(10 錠×10)	1206838010101	3339003F1024	3339003F1024	622068301
		140 錠	(14 錠×10)	1206838010201			
		500 錠	(10 錠×50)	1206838010102			
	バラ包装	500 錠		1206838010301			
15mg	PTP包装	100 錠	(10 錠×10)	1206845010101	3339003F2020	3339003F2020	622068401
		140 錠	(14 錠×10)	1206845010201			
		500 錠	(10 錠×50)	1206845010102			
	バラ包装	500 錠		1206845010301			

イグザレルト細粒分包

用量	包装	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算コード
10mg	90 包（3 包×30）	1244915010101	3339003C1028	3339003C1028	622449101
15mg	90 包（3 包×30）	1244922010101	3339003C2024	3339003C2024	622449201

イグザレルト OD 錠

用量	包装			HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算コード
10mg	PTP包装	100 錠	(10 錠×10)	1282900010101	3339003F3027	3339003F3027	622829001
		140 錠	(14 錠×10)	1282900010201			
		500 錠	(10 錠×50)	1282900010102			
15mg	PTP包装	100 錠	(10 錠×10)	1282917010101	3339003F4023	3339003F4023	622829101
		140 錠	(14 錠×10)	1282917010201			
		500 錠	(10 錠×50)	1282917010102			

イグザレルトドライシロップ小児用

用量	包装	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算コード
51.7mg	1 瓶	1285390010101	3339003R1020	3339003R1020	622853901
103.4mg	1 瓶	1285406010101	3339003R2027	3339003R2027	622854001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

１．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料［イグザレルトOD錠10mg、15mgの自動錠剤分包機による一包化調剤テスト］	－	B141985
2)	バイエル薬品社内資料［症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験：試験 17454］（2022年6月20日承認、CTD2.7.6.1）	－	B153364
3)	Antithrombotic Trialists' Collaboration：Br Med J 2002; 324: 71-86	11786451	B060125
4)	バイエル薬品社内資料［急性冠症候群患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験：試験 11898］（2022年6月20日承認、CTD2.7.6.2）	－	B153365
5)	バイエル薬品社内資料［急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験：試験 13194］（2022年6月20日承認、CTD2.7.6.3）	－	B153366
6)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男子における単回投与試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.7）	－	B077311
7)	バイエル薬品社内資料［リバーロキサバン2.5、5及び10mg錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験：試験12361（外国人データ）］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.8、2.7.1.2.2）	－	B153368
8)	バイエル薬品社内資料［静脈血栓塞栓症の小児を対象とした国外第Ⅰ相単回投与試験：試験12892］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.8）	－	B141972
9)	バイエル薬品社内資料［血栓症の小児を対象とした国外第Ⅰ相単回投与試験：試験 17992］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.9）	－	B141974
10)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男子における反復投与試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.8）	－	B077315
11)	バイエル薬品社内資料[Through QT 試験]（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.4.1）	－	B102698
12)	バイエル薬品社内資料［日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験 1］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.48）	－	B077317
13)	バイエル薬品社内資料［日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験 2］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.44）	－	B077319
14)	バイエル薬品社内資料［日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験 3］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.45）	－	B077320
15)	バイエル薬品社内資料［急性症候性近位深部静脈血栓症患者における国外第Ⅱ相用量反応試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.12）	－	B102709
16)	バイエル薬品社内資料［急性症候性近位深部静脈血栓症患者における国外第Ⅱ相用量検討試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.13）	－	B102708
17)	バイエル薬品社内資料［国内外第Ⅱ相試験（PK/PD解析）］（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.3.6）	－	B077321
18)	バイエル薬品社内資料［日本人静脈血栓塞栓症患者と非日本人静脈血栓塞栓症患者における曝露量の比較］（2015年9月24日承認、CTD2.7.2.3.3.1）	－	B102695
19)	バイエル薬品社内資料［静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国外第Ⅱ相単回投与試験：試験14373］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.10）	－	B141976
20)	バイエル薬品社内資料［静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験：試験14374］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.11）	－	B141978
21)	バイエル薬品社内資料［動脈又は静脈血栓症の小児患者を対象とした国外第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験 17618］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.13）	－	B141979
22)	バイエル薬品社内資料［国外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験13194）の併合解析］（2022年6月20日承認、CTD2.7.3.1.2.2.1.3）	－	B153369
23)	バイエル薬品社内資料［日本人及び外国人ACS患者における曝露量及び薬力学パラメータの推定（解析CPMX50086）］（2022年6月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1）	－	B153370
24)	バイエル薬品社内資料［日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.46）	－	B077352

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
25)	バイエル薬品社内資料［非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.47）	－	B148190
26)	バイエル薬品社内資料［急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.5）	－	B102689
27)	バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4）	－	B102690
28)	バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験の統合解析］（2015年9月24日承認、CTD2.7.3.3）	－	B102700
29)	バイエル薬品社内資料［急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.2）	－	B102693
30)	バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.1）	－	B102694
31)	バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験の統合解析］（2015年9月24日承認、CTD2.7.3.1.4.3）	－	B102703
32)	バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者又は急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相長期投与試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.3）	－	B102696
33)	バイエル薬品社内資料［急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験：試験14372］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12）	－	B141980
34)	バイエル薬品社内資料［Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験］（2023年11月24日承認、CTD2.7.6.1）	－	B161131
35)	バイエル薬品社内資料［日本人健康高齢男女における単回投与試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.9）	－	B077312
36)	バイエル薬品社内資料［日本人健康高齢男女における反復投与試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.10）	－	B077316
37)	Koretsune Y. et al.：Curr Med Res Opin 2018; 34: 2157-2164	30067119	B125261
38)	Kubitza D. et al.: Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 843-855	16859389	B076061
39)	Perzborn E. et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521（一部バイエル薬品社内資料）	15748242	B075895
40)	Tersteegen A. et al.: J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl2): Abstract P-W-651	－	B076062
41)	バイエル薬品社内資料［ラット機械的傷害誘発血栓症モデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2）	－	B077322
42)	バイエル薬品社内資料［ラット静脈うっ血性血栓症モデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.6）	－	B077323
43)	バイエル薬品社内資料［ラット AV シャントモデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.1）	－	B077324
44)	バイエル薬品社内資料［ウサギ AV シャントモデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.7）	－	B077325
45)	バイエル薬品社内資料［マウス TF 誘発血栓塞栓症モデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）	－	B077326
46)	バイエル薬品社内資料［ラット TF 誘発凝固亢進モデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.9）	－	B077327
47)	バイエル薬品社内資料［ラット尾出血モデルに対する作用］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.2.1）	－	B077328
48)	バイエル薬品社内資料［血小板凝集に及ぼす影響］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.1.6）	－	B077329

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
49)	Kaneko M. et al.: Drug Metab Pharmacokinet 2013 ; 28: 321-331	23337693	B092200
50)	Samama MM. et al. : Thromb Haemost 2010; 103: 815-825	20135059	B075872
51)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男子における細粒剤 15mg と錠 15mg との生物学的同等性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.1）	－	B104473
52)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男子における細粒剤 10mg と錠 10mg との生物学的同等性試験］（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2）	－	B104474
53)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男性におけるOD錠 15mg（水あり又は水なし）と錠剤15mg との生物学的同等性試験］（2020年8月6日承認、CTD2.7.6.2）	－	B138498
54)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男性におけるOD錠 10mg（水あり又は水なし）と錠剤10mg との生物学的同等性試験］（2020年8月6日承認、CTD2.7.6.1）	－	B138497
55)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男性におけるドライシロップ 15mg と錠剤15mgとの生物学的同等性試験］（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.7）	－	B141981
56)	バイエル薬品社内資料［生物薬剤学試験及び関連する分析法］（2023年11月24日承認、CTD2.7.1）	－	B161132
57)	バイエル薬品社内資料［日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定］	－	B102699
58)	バイエル薬品社内資料［日本人健康成人男子における 15mg 錠を用いた食事の影響試験］（2015年9月24日承認、CTD2.7.1.2.1）	－	B077362
59)	バイエル薬品社内資料［10mg 錠を用いた食事の影響試験（外国人データ）］（2012年1月18日承認、CTD2.7.1.2.4）	－	B077365
60)	バイエル薬品社内資料［薬物相互作用試験］（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2.4）	－	B135045
61)	バイエル薬品社内資料［小児の包括的な母集団薬物動態モデル（母集団薬物動態モデルv3.0）（解析18376）］（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.6.6）	－	B141982
62)	バイエル薬品社内資料［小児における薬物動態特性］（2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.2）	－	B141983
63)	バイエル薬品社内資料［母集団薬物動態及び薬力学解析（Fontan手術後の年齢層2～8 歳の小児）：解析JNJ-39039039］（2023年11月24日承認、CTD2.7.2.2.1.3）	－	B161145
64)	Weinz C. et al.: Drug Metab Dispos 2009; 37: 1056-1064	19196845	B075876
65)	バイエル薬品社内資料［絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人データ）］（2012年1月18日承認、CTD2.7.1.2.1）	－	B077334
66)	Weinz C. et al.: Xenobiotica 2005; 35: 891-910	16308283	B075898
67)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける臓器・組織分布］（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.2）	－	B077336
68)	バイエル薬品社内資料［妊娠ラットにおける胎盤通過性］（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6）	－	B077337
69)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける乳汁中分泌］（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4）	－	B077338
70)	バイエル薬品社内資料［血漿蛋白結合に関する検討（in vitro）］（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.1）	－	B077335
71)	バイエル薬品社内資料［排泄ヒト］（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.3）	－	B138488
72)	Kubitza D. et al.: Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 703-712（一部バイエル薬品社内資料）	21039764	B075875
73)	バイエル薬品社内資料［肝障害患者における薬物動態（外国人データ）］（2012年1月18日承認、CTD2.7.2.2.3.8）		B077330

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
74)	バイエル薬品社内資料［薬物動態の外挿（Fontan手術後の年齢層9～18歳未満の小児）］（2023年11月24日承認、CTD2.7.2.2.1.4）	－	B161133
75)	バイエル薬品社内資料［ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.2.2）	－	B077339
76)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける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］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3）	－	B077340
77)	Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793	30420420	B161135
78)	Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173	35212199	B151897
79)	Pengo V. et al. : Blood 2018; 132: 1365-1371	30002145	B124751
80)	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.4）	－	B138489
81)	バイエル薬品社内資料［副次的薬理試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.2.3.2、2.6.2.3.3）	－	B138490
82)	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.2）	－	B138491
83)	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.3）	－	B138492
84)	バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.4）	－	B138493
85)	バイエル薬品社内資料［がん原性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.5）	－	B138494
86)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚に関する発生試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.1）	－	B077341
87)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.2.1）	－	B077342
88)	バイエル薬品社内資料［免疫毒性］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.9.2）	－	B138495
89)	バイエル薬品社内資料［3T3 NRU を用いるin vitro光毒性試験］（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.9.7.1）	－	B138496
90)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト錠10mg、15mgの粉砕品及び水懸濁品の安定性］	－	B143926
81)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト錠2.5mgの粉砕後安定性試験］	－	B154510
92)	バイエル薬品社内資料［イグザレルトOD錠10mg、15mgの粉砕品の安定性］	－	B143927
93)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト錠10mg、15mgの簡易懸濁法の適用調査］	－	B143928
94)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト錠2.5mg簡易懸濁法適用調査試験］	－	B154504
95)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト細粒分包10mg、15mgの簡易懸濁法の適用調査］	－	B143929
96)	バイエル薬品社内資料［イグザレルトOD錠10mg、15mgの簡易懸濁法の適用調査］	－	B143930
97)	バイエル薬品社内資料［イグザレルトOD錠10mg、15mgの定流量ポンプを用いた崩壊挙動の評価］	－	B143931
98)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト錠2.5mgの懸濁後安定性試験］	－	B154505
99)	バイエル薬品社内資料［イグザレルト細粒分包10mg、15mgの水懸濁品の安定性］	－	B143932
100)	バイエル薬品社内資料［イグザレルトOD錠10mg、15mgの水懸濁品の安定性］	－	B143933
101)	バイエル薬品社内資料［健康成人における 20mg 錠経口投与に対する粉砕及び経管投与の相対的バイオアベイラビリティ試験（外国人データ）］（2015年9月24日承認、CTD2.7.1.2.3）	－	B143934

XI．文　献

２．その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は、「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を適応症として、2008 年 9 月 15 日にカナダにおいて、世界で初めての経口第 Xa 因子阻害剤として承認された。以降、2011 年には「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」、及び「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」に対して、ウクライナや欧州等で承認された。また、「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制（6 ヵ月間以上の抗凝固療法終了後）」、「急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」及び「冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム性血栓性イベントの抑制」について、それぞれ欧州等で承認を取得している。「小児における静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（5 日間以上の非経口抗凝固療法終了後）」については、2021 年 1 月 13 日にカナダで初めて承認を取得した。さらに米国では、「下肢血行再建術施行後を含む末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」について 2021 年 8 月に、「フォンタン手術後の小児先天性心疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」について 2021 年 12 月に承認された。本剤の承認状況は国によって異なるが、上記のいずれかの適応症で、130 ヵ国以上で承認されている。（2023 年 3 月現在）

米国における添付文書の概要

販売名	Xarelto
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc
承認年月日	①2011 年 7 月1日　②2011 年 11 月 4 日　③及び④2012 年 11 月 2 日 ⑤2017 年 10 月 27 日　⑥2018 年 10 月 11 日　⑦2019 年 10 月 11 日 ⑧2021 年 8 月 24 日　⑨2021 年 12 月 21 日　⑩2021 年 12 月 21 日
剤形・規格	フィルムコーティング錠：2.5mg、10mg、15mg、20mg、 経口懸濁液（顆粒）1mg/mL
効能又は効果	①膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺血栓塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制 ②非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ③DVT の治療 ④PE の治療 ⑤DVT 又は PE 発症後に少なくとも 6 ヵ月間の標準的抗凝固療法を実施後も、再発リスクが継続する患者における DVT 及び PE の再発抑制 ⑥冠動脈疾患（CAD）患者におけるアスピリンとの併用による主な心血管イベント［心血管系（CV）死亡、心筋梗塞（MI）及び脳卒中］のリスク抑制 ⑦血栓塞栓症高リスクであるが出血リスクの高くない急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制 ⑧症候性末梢動脈疾患（PAD）による下肢血行再建術を最近受けた患者を含む、PAD 患者におけるアスピリンとの併用による主な血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、急性肢虚血、血管を原因とする大切断）のリスク抑制 ⑨非経口抗凝固療法を少なくとも 5 日間実施後の、18 歳未満の小児における VTE の治療及び再発抑制 ⑩2 歳以上の先天性心疾患患者におけるフォンタン手術後の血栓予防
用法及び用量	①本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。 ② ・クレアチニンクリアランス 50mL/min を超える患者には、本剤 20mg を 1 日 1 回、夕食後に経口投与する。 ・クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下の患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回、夕食後に経口投与する。

③及び④治療に用いる場合の最初の 21 日間は、本剤 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後の継続治療並びに再発抑制を目的として用いる場合は、本剤 20mg を 1 日 1 回経口投与する。
⑤ 標準的抗凝固療法を少なくとも 6 ヵ月間実施後、本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。
⑥及び⑧アスピリン（75-100mg）1 日 1 回投与の併用下、本剤 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。
⑦入院から退院後までの推奨投与期間は 31~39 日にわたり本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。
⑨下表参照

剤形	体重	1 回量（イグザレルト 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	
経口懸濁液のみ	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
経口懸濁液又は錠剤	30kg 以上 50kg 未満	15mg			15mg
	50kg 以上	20mg			20mg

⑩下表参照

剤形	体重	1 回量（イグザレルト 1mg は懸濁液 1mL に相当）		1 日用量
		1 日 1 回	1 日 2 回	
経口懸濁液のみ	7kg 以上 8kg 未満		1.1mg	2.2mg
	8kg 以上 10kg 未満		1.6mg	3.2mg
	10kg 以上 12kg 未満		1.7mg	3.4mg
	12kg 以上 20kg 未満		2mg	4mg
	20kg 以上 30kg 未満		2.5mg	5mg
	30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
経口懸濁液又は錠剤	50kg 以上	10mg		10mg

（2023 年 3 月現在）

XⅡ．参考資料

EU における添付文書の概要

<table>
<tr><td>販売名</td><td>Xarelto</td></tr>
<tr><td>販売会社名</td><td>Bayer Pharma AG</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>①2008 年 9 月 30 日　②及び③2011 年 12 月 9 日*1
④2013 年 5 月 22 日　⑤2018 年 8 月 23 日　⑥2021 年 1 月 21 日</td></tr>
<tr><td>剤形・規格</td><td>フィルムコーティング錠：2.5mg、10mg、15mg、20mg
経口懸濁液（顆粒）1mg/mL</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>①待機的股関節又は膝関節置換術を施行された成人患者における VTE の発症抑制
②非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制（うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往等の危険因子を 1 つ以上有する患者）
③成人における DVT 及び PE の治療及び再発抑制
④アスピリンのみとの併用、若しくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制
⑤虚血性イベントのリスクが高い CAD 又は症候性 PAD の成人患者におけるアスピリンとの併用によるアテローム血栓性イベントの抑制
⑥非経口抗凝固療法を少なくとも 5 日間実施後の、18 歳未満の小児における VTE の治療及び再発抑制</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>①本剤の推奨用量は、10mg を 1 日 1 回投与である。初回投与は、術後 6-10 時間に止血を確認してから行うべきである。治療期間は整形外科手術のタイプによって、個々の患者の VTE のリスクに基づき決定する。
・股関節大手術後は 5 週間投与が推奨される。
・膝関節大手術後は 2 週間投与が推奨される。
②本剤の推奨用量は、1 日最高用量の 20mg 1 日 1 回投与である。
③DVT あるいは PE の治療に用いる場合の本剤の推奨用量は、15mg 1 日 2 回3 週間投与であり、その後の継続治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として用いる場合の本剤の推奨用量は、20mg 1 日 1 回投与である。DVT 又は PE に対する治療を少なくとも 6 ヵ月間受けた患者に対して、再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として投与を継続する場合の本剤の推奨用量は 10mg 1 日 1 回投与である。ただし、併存疾患により再発リスクが高い患者や 10mg 1 日 1 回の継続投与で再発した患者では、本剤 20mg 1 日 1 回投与を考慮すべきである。*2
④及び⑤本剤の推奨用量は、2.5mg を 1 日 2 回投与である。
⑥投与量および投与回数は、体重に応じて決定される。
<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="3">1 回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）</td><td rowspan="2">1 日用量</td></tr>
<tr><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 3 回</td></tr>
<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 50kg 未満</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
<tr><td>50kg 以上</td><td>20mg</td><td></td><td></td><td>20mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

*1 ：「肺血栓塞栓症の治療」の適応は、2012 年11 月15 日に追加　（2023 年 3 月現在）
*2 ：長期投与に関する用法及び用量は、2017 年10 月19 日に追加

XⅡ．参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	錠 2.5mg	錠・細粒分包・ OD 錠 10mg	錠・細粒分包・ OD 錠 15mg	ドライシロップ 小児用 51.7mg/103.4mg
【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	―	○	○	―
【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	―	○	○	―
【小児】 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	―	○	○	○
【成人】 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	○	―	―	―
【小児】 Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	○	○	―	○

○：効能あり　―：効能なし

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〉

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

通常、成人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。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 10mg1 日 1 回に減量する。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

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。

小児

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg、15mg］

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。

［ドライシロップ小児用］

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 5mg 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。

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

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

［錠 2.5mg］

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

小児

［錠 2.5mg］

通常、体重 20kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

［錠・細粒分包・OD 錠 10mg］

通常、体重 50kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

［ドライシロップ小児用］

通常、2 歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回又は 1 日 1 回経口投与する。1 日 1 回及び 2 回投与においては、それぞれ約 24 時間及び約 12 時間おきに投与する。

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	
7kg 以上 8kg 未満		1.1mg	2.2mg
8kg 以上 10kg 未満		1.6mg	3.2mg
10kg 以上 12kg 未満		1.7mg	3.4mg
12kg 以上 20kg 未満		2.0mg	4.0mg
20kg 以上 30kg 未満		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg		10mg

２．海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦及び生殖能を有する者への投与に関する海外情報

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data on XARELTO in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Use XARELTO with caution in pregnant patients because of the potential for pregnancy related hemorrhage and/or emergent delivery. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be reliably monitored with standard laboratory testing. Consider the benefits and risks of XARELTO for the mother and possible risks to the fetus when prescribing XARELTO to a pregnant woman [see Warnings and Precautions (5.2, 5.7)].

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. 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 is a risk factor for venous thromboembolism and that risk is increased in women with inherited or acquired thrombophilias. Pregnant women with thromboembolic disease have an increased risk of maternal complications including pre-eclampsia. Maternal thromboembolic disease increases the risk for intrauterine growth restriction, placental abruption and early and late pregnancy loss.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Based on the pharmacologic activity of Factor Xa inhibitors and the potential to cross the placenta, bleeding may occur at any site in the fetus and/or neonate.

Labor or Delivery

All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding and this risk may be increased during labor or delivery [see Warnings and Precautions (5.7)]. The risk of bleeding should be balanced with the risk of thrombotic events when considering the use of XARELTO in this setting.

Data

Human Data

There are no adequate or well-controlled studies of XARELTO in pregnant women, and dosing for pregnant women has not been established. Post-marketing experience is currently insufficient to determine a rivaroxaban-associated risk for major birth defects or miscarriage. In an in vitro placenta perfusion model, unbound rivaroxaban was rapidly transferred across the human placenta.

Animal Data

Rivaroxaban crosses the placenta in animals. Rivaroxaban increased fetal toxicity (increased resorptions, decreased number of live fetuses, and decreased fetal body weight) when pregnant rabbits were given oral doses of ≥10 mg/kg rivaroxaban during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 4 times the human exposure of unbound drug, based on AUC

comparisons at the highest recommended human dose of 20 mg/day. Fetal body weights decreased when pregnant rats were given oral doses of 120 mg/kg during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 14 times the human exposure of unbound drug. In rats, peripartal maternal bleeding and maternal and fetal death occurred at the rivaroxaban dose of 40 mg/kg (about 6 times maximum human exposure of the unbound drug at the human dose of 20 mg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

Rivaroxaban has been detected in human milk. There are insufficient data to determine the effects of rivaroxaban on the breastfed child or on milk production. Rivaroxaban and/or its metabolites were present in the milk of rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XARELTO and any potential adverse effects on the breastfed infant from XARELTO or from the underlying maternal condition (see Data).

Data

Animal Data

Following a single oral administration of 3 mg/kg of radioactive [^{14}C]-rivaroxaban to lactating rats between Day 8 to 10 postpartum, the concentration of total radioactivity was determined in milk samples collected up to 32 hours post-dose. The estimated amount of radioactivity excreted with milk within 32 hours after administration was 2.1% of the maternal dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Females of reproductive potential requiring anticoagulation should discuss pregnancy planning with their physician.

The risk of clinically significant uterine bleeding, potentially requiring gynecological surgical interventions, identified with oral anticoagulants including XARELTO should be assessed in females of reproductive potential and those with abnormal uterine bleeding.

（2023年3月現在）

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2023年3月現在）

日本の添付文書の「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.5* 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

*：ドライシロップ小児用では項目番号2.11に設定されている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。［2.5（ドライシロップ小児用では2.11）参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

小児への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of XARELTO have been established in pediatric patients from birth to less than 18 years for the treatment of VTE and the reduction in risk of recurrent VTE. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional pharmacokinetic, safety and efficacy data from a multicenter, prospective, open-label, active-controlled randomized study in 500 pediatric patients from birth to less than 18 years of age. XARELTO was not studied and therefore dosing cannot be reliably determined or recommended in children less than 6 months who were less than 37 weeks of gestation at birth; had less than 10 days of oral feeding, or had a body weight of less than 2.6 kg [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.8)]. The safety and effectiveness of XARELTO have been established for use in pediatric patients aged 2 years and older with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional data from a multicenter, prospective, open-label, active controlled study in 112 pediatric patients to evaluate the single- and multiple-dose pharmacokinetic properties of XARELTO and the safety and efficacy of XARELTO when used for thromboprophylaxis for 12 months in children with single ventricle physiology who had the Fontan procedure [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.9)]. Clinical studies that evaluated safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic data support the use of XARELTO 10 mg, 15 mg, and 20 mg tablets in pediatric patients. For the XARELTO 2.5 mg tablets, there are no safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic data to support the use in pediatric patients. Therefore, XARELTO 2.5 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients. Although not all adverse reactions identified in the adult population have been observed in clinical trials of children and adolescent patients, the same warnings and precautions for adults should be considered for children and adolescents.
EU の添付文書	4.2 Posology and method of administration Special populations <u>Paediatric population</u> ○イグザレルト錠 2.5mg The safety and efficacy of Xarelto 2.5 mg tablets in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto 2.5 mg tablets are not recommended for use in children below 18 years of age. ○イグザレルト錠 10mg The safety and efficacy of Xarelto 10 mg tablets in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto 10 mg tablets are not recommended for use in children below 18 years of

	age. ○イグザレルト錠 15mg 及び 20mg The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to < 18 years have not been established in the indication prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. No data are available. Therefore, it is not recommended for use in children below 18 years of age in indications other than the treatment of VTE and prevention of VTE recurrence. ○イグザレルト経口懸濁液（顆粒） The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to < 18 years have not been established in indications other than treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence. No or insufficient data are available for other indications (see also section 5.1). Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age in indications other than the treatment of VTE and prevention of VTE recurrence.

（2023 年 3 月現在）

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び EU における添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等
〈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〉
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉
9.7.1*1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
9.7.2*2 （ドライシロップ小児用 9.7.1）生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
9.7.3（錠2.5mg及びドライシロップ小児用 9.7.2） 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］

*1：ドライシロップ小児用では設定されていない
*2：錠 2.5mg では設定されていない

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「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する QA について（その3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

①イグザレルト錠の粉砕物の安定性 [90),91)]

イグザレルト錠 2.5mg、10mg、15mg の 1 ロットについて、その粉砕物の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
錠剤の粉砕物	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月	水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった
	光照射 25℃/60%RH	シャーレ（開放）	—[a]	水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなった

[a] イグザレルト錠2.5mgは4000lxで13日間照射し、総照度120万lx･h
イグザレルト錠10mg、15mgは4200lxで約12日間照射し、総照度120万lx･h
測定項目：性状、類縁物質、含量、水分等

②イグザレルト OD 錠の粉砕物の安定性 [92)]

イグザレルト OD 錠 10mg の 1 ロットについて、その粉砕物の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
OD錠の粉砕物	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月	直径1～2mm程度の凝集物と水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった
	光照射 25℃ 湿度成り行き	シャーレ（開放）	—[a]	印字由来物の退色を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった

[a] 5000lxで約10日間照射し、総照度120万lx･h
測定項目：性状、類縁物質、含量、水分等

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[93)~101)]

①イグザレルト錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[93),94)]

イグザレルト錠 2.5mg、10mg、15mg の 1 ロットについて、各 1 錠を取り、約 55℃の水 20mL を加え 5 分間放置後、かき混ぜて状態を観察した。錠剤の崩壊が認められない場合、さらに 5 分間放置し、同様な手順で観察した。また、得られた懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、イグザレルト錠 2.5mg は 5 分間放置で懸濁し、8Fr.のチューブを通過した。イグザレルト錠 10mg、15mg は両剤とも 5 分間放置では懸濁しなかったが、10 分間放置で懸濁し、8Fr.のチューブを通過した。

②イグザレルト細粒分包の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[95)]

イグザレルト細粒分包 10mg、15mg の 1 ロットについて、各 1 包を取り、約 55℃の水 20mL を加え、かき混ぜて状態を観察した。また、得られた懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、両剤とも容易に懸濁し、8Fr.のチューブを通過した。

③イグザレルト OD 錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[96)]

イグザレルト OD 錠 10mg、15mg の 1 ロットについて、各 1 錠を取り、約 55℃の水 20mL を加え 5 分間放置後、かき混ぜて状態を観察した。また、得られた懸濁液を 8Fr.、12Fr.、14Fr.の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、両剤とも 5 分間放置で懸濁し、8Fr.、12Fr.、14Fr.のチューブを通過した。

④イグザレルト OD 錠の崩壊挙動[97)]

イグザレルト OD 錠 10mg、15mg の 1 ロットについて、各 3 錠を取り、金属メッシュ上に静置後、定流量ポンプを用いて高さ約 8cm の錠剤上部から約 37℃の精製水を約 20mL/分の速度で滴下し、崩壊時間を測定した。その結果、平均崩壊時間はそれぞれ 20 秒及び 26 秒であった。

⑤イグザレルト錠の水懸濁液の安定性[90),98)]

イグザレルト錠 2.5mg、10mg、15mg の 1 ロットについて、その水懸濁液の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
錠剤の水懸濁液[a] (2.5mg)	室温、遮光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった
錠剤の水懸濁液[a] (10mg、15mg)	室温 室内散乱光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった

[a] イグザレルト錠2.5mgは水4mLに懸濁
　イグザレルト錠10mg、15mgは水20mLに懸濁

測定項目：性状、含量

⑥イグザレルト細粒分包の水懸濁液の安定性[99)]

イグザレルト細粒分包 10mg、15mg の 1 ロットについて、その水懸濁液（水 20mL）の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
細粒分包の水懸濁液 （10mg、15mg）	室温 室内散乱光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった

測定項目：性状、含量

⑦イグザレルト OD 錠の水懸濁液の安定性[100)]

イグザレルト OD 錠 10mg、15mg の 1 ロットについて、その水懸濁液（水 20mL）の安定性を検討した結果は以下のとおりであった。

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
OD 錠の水懸濁液 （10mg、15mg）	室温 室内散乱光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった

測定項目：性状、含量

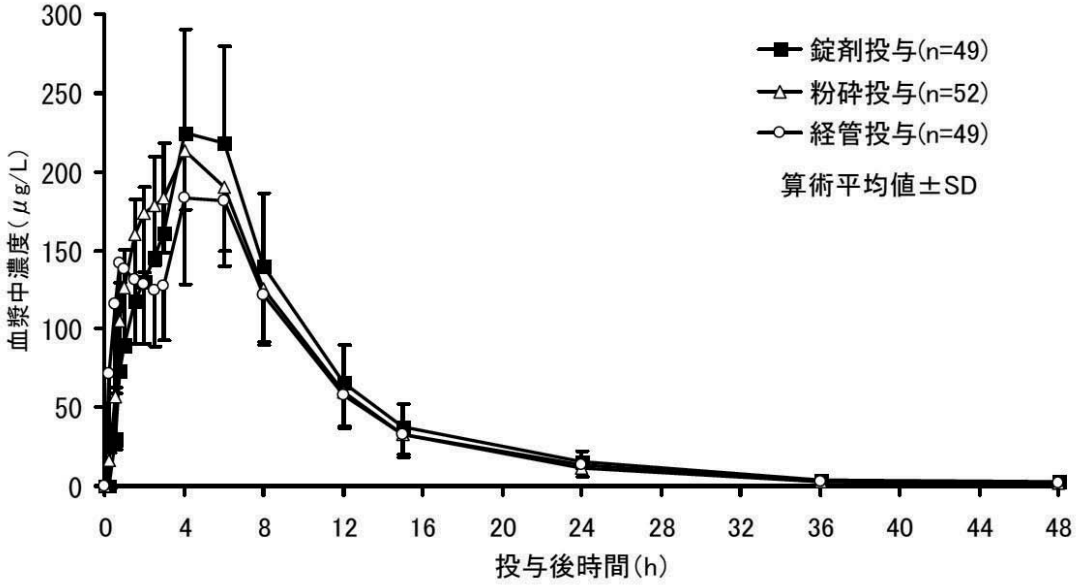
⑧錠剤粉砕及び経管投与時の薬物動態（外国人データ）[101)]

健康成人 55 例を登録し、錠剤 20mg*を粉砕後、すりおろしたリンゴに懸濁し経口投与（粉砕投与）、水に懸濁し経鼻胃管チューブにて投与（経管投与）、又は錠剤のまま経口投与（錠剤投与）し、それぞれ流動食とともに単回投与した際の薬物動態を、3 群 3 期クロスオーバー法にて比較した。

3 群 3 期の投与を完遂した 44 例における粉砕投与時及び経管投与時の錠剤投与時に対する $AUC_{0-\infty}$の比はそれぞれ 95%及び 89%、C_{max}の比はそれぞれ 90%及び 82%と、錠剤投与時と同程度であった。

*米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）

各種投与条件下におけるリバーロキサバン 20mg*単回経口投与時の血漿中濃度推移



各種投与条件下におけるリバーロキサバン 20mg*単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	錠剤投与 (n=49)*3	粉砕投与 (n=52)	経管投与 (n=49)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/L)	2280/19.6	2140/19.0	2030/20.7
C_{max} (μg/L)	261/18.8	227/13.2	214/21.4
t_{max} (h) *1	4.00 (0.75-6.07)	4.00 (1.52-6.00)	4.00 (0.30-6.00)
$t_{1/2}$ (h) *2	6.88 (3.34-11.9)	6.36 (3.30-11.2)	6.47 (3.32-12.3)

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

*1：中央値(範囲)、*2：算術平均値(範囲)、それ以外は算術平均値/CV%

*3：$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$については n=48

*米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）

錠剤投与時に対する粉砕及び経管投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比と 90%信頼区間

	幾何平均値			粉砕投与/錠剤投与比 (%) [90%信頼区間]	経管投与/錠剤投与比 (%) [90%信頼区間]
	錠剤投与	粉砕投与	経管投与		
$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/L)	2200*1	2100	1960	95.4 [92.38-98.60]	89.1 [86.23-92.03]
C_{max} (μg/L)	254	229	208	90.0 [86.08-94.08]	82.0 [78.48-85.76]

*1：n=43、それ以外は n=44

［これらの結果に基づいた錠剤を嚥下できない場合の投与方法］

本試験成績を踏まえた議論の結果、2013 年 3 月より米国の添付文書では粉砕又は経管投与に関して以下の主旨の記載が追加された。

- 錠剤を粉砕し、水又はすりおろしたリンゴ等の柔らかい食物と混ぜて服用させる場合には、投与後直ちに食事を摂取させる*1。
- 錠剤を粉砕し胃管により投与する場合は、投与前に胃管の位置を確認した上で*2、少量の水とともに胃管を通じて投与後、水で胃管を洗浄し、直ちに経腸栄養を行う*1。

なお、錠剤粉砕後の各種懸濁液中での安定性については、「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項（P.12-13）参照。

*1：本剤は水に溶けにくいことから、空腹時に投与した際は吸収が低下するが、食後投与した際には吸収が増加しバイオアベイラビリティの改善が認められていることから、食事とともに投与することとされている。
（錠剤 10mg 及び 15mg 投与時の食事の影響については P.116-117 参照）

*2：リバーロキサバンが小腸近位部で局所放出された際の AUC 及び C_{max} は、錠剤を経口投与した場合と比較しそれぞれ 29%及び 56%低下することが示されている。

注1）本試験結果は、外国人を対象に、米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）を用いて、錠剤経口投与時に対する、粉砕及び経管投与時の相対バイオアベイラビリティ並びに忍容性を検討した結果である。

注2）本邦で承認された用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

２．その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資材：

医療従事者向け資材

(1)イグザレルト適正使用ガイド小児用：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

(2)イグザレルト適正使用ガイド：下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

（https://pharma-navi.bayer.jp/xarelto/basic-docs）

患者向け資材

(1)イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

(2)イグザレルトを服用される患者さんへ－末梢動脈疾患（PAD）の治療について－：下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

患者向け資材：

(1)イグザレルトを服用される心房細動の患者さんへ

(2)イグザレルトを服用される心房細動患者さん連携手帳

(3)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

(4)イグザレルトを服用されている患者さんの VTE 連絡帳

(5)イグザレルトを服用されるお子さまとそのご家族へ

(6)イグザレルトを服用される患者さんへ－末梢動脈疾患（PAD）の治療について－

(7)イグザレルトドライシロップ小児用　取扱説明書

(8) イグザレルトドライシロップ小児用の調整および服用方法（アニメーション動画）

（https://www.xarelto.jp/ja/patients/guide）

その他資材：

(1)イグザレルト服用カード

(2)イグザレルト錠（薬袋封入用）患者指導箋

(3)イグザレルト細粒分包（薬袋封入用）患者指導箋

(4)イグザレルト OD 錠（薬袋封入用）患者指導箋

(5)イグザレルトドライシロップ小児用（薬袋封入用）患者指導箋

バイエル薬品株式会社　医療関係者向け情報サイト　バイエルファーマナビ

https://pharma-navi.bayer.jp

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

イグザレルト錠2.5mg
添付文書
(01)14987341114012

イグザレルト錠10mg/15mg
添付文書
(01)14987341109681

イグザレルト細粒分包10mg/15mg
添付文書
(01)14987341110717

イグザレルトOD錠10mg/15mg
添付文書
(01)14987341113350

イグザレルトドライシロップ小児用
添付文書
(01)14987341113787

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日･当社休日を除く）

PP-XAR-JP-4020-19-11