

イグザレルト錠 10 mg
イグザレルト錠 15 mg
に関する資料

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

バイエル薬品株式会社

1.4 特許状況

国内における本申請品目に関する特許状況は以下のとおりである (20■■年■■月■■日調査)

出願番号/ 特許出願公表番号 又は特許番号	特許の名称	出願日/ 公表日又は登録日	特許権者/出願人(*)

以下、非開示のため152頁分を省略

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2	開発の経緯.....	8
1.5.2.1	臨床試験.....	9
1.5.2.1.1	国内臨床試験.....	9
1.5.2.1.1.1	第I相試験及び臨床薬理試験（試験11126、11127、 11325、12026、13371及び14883）.....	9
1.5.2.1.1.2	第II相試験：日本人非弁膜症性心房細動患者を対象と した第II相試験（試験11390、12024及び11866）.....	9
1.5.2.1.1.3	日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第III相試 験（試験12620）.....	11
1.5.2.1.2	国外臨床試験.....	12
1.5.2.1.2.1	第I相試験及び臨床薬理試験.....	12
1.5.2.1.2.2	第II相試験：急性症候性深部静脈血栓症患者を対象と した第II相試験（試験11223及び11528）.....	13
1.5.2.1.2.3	非弁膜症性心房細動患者を対象とした第III相試験（試 験11630）.....	13
1.5.2.2	臨床データパッケージ.....	15
1.5.2.3	医薬品製造販売承認申請.....	16
1.5.2.4	その他の効能・効果に関する臨床開発状況.....	17
1.5.2.4.1	静脈血栓塞栓症の発症抑制.....	17
1.5.2.4.2	18
1.5.2.4.3	19
1.5.3	特徴及び有用性.....	22
1.5.3.1	製剤の特徴（2.3参照）.....	22
1.5.3.2	非臨床試験成績からの特徴（2.4及び2.6.2参照）.....	22
1.5.3.3	臨床試験成績からの特徴（2.5.2～2.5.6及び2.7.1～ 2.7.4参照）.....	22
1.5.4	参考文献.....	24

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACTIVE	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events	—
ACTIVE W	—	ACTIVE 試験内のクロピドグレル+アスピリン併用療法と経口抗凝固療法の比較試験
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
		—
		—
AUC	area under the (blood concentration-time) curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
BHC	Bayer HealthCare	—
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EINSTEIN	—	—
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
J-ROCKET-AF	Japan Rivaroxaban Once daily oral factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism in prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation	—

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
J&J	Johnson & Johnson	—
JAN	Japanese Accepted Names	医薬品一般的名称
JAST	Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial	—
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
		—
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
ODIXa-DVT	Oral Direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic Deep-Vein Thrombosis	—
PD	pharmacodynamics	薬力学的効果
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
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
RECORD	REgulation of Coagulation in ORthopedic surgery to prevent DVT and PE	—
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once daily oral factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism in prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation	—
RH	relative humidity	相対湿度
RRR	relative Risk Reduction	相対リスク減少率
THR / THA	total hip replacement / total hip arthroplasty	股関節全置換術
		—
TKR / TKA	total knee replacement / total knee arthroplasty	膝関節全置換術
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex 1	ビタミンKエポキシド還元酵素複合体1

1.5.1 起原又は発見の経緯

血液は血管内を循環し、物質の輸送を介して生体の恒常性維持に重要な役割を演じている。正常状態では血液は血管内で凝固することはなく、血液凝固反応は、本来、血管の損傷に際して出血を最小限に抑え、止血、創傷治癒、有害異物の進入阻止をもたらす、恒常性を保つ生体防御機構の一つであり、血液循環を通じて細胞や生体全体の機能を調節、維持、進展させる高次生理機能に組み込まれた反応である。

一方、血流のうっ滞、血管障害、凝固能の異常亢進によりこの機構のバランスが崩れると、血管内に病的血栓が形成され、体循環に乗って血管内を移動し、血栓塞栓症の原因となる。血栓塞栓症では血栓が形成される部位と塞栓により虚血性障害を受ける場所が異なり、障害される臓器は元来健常で、何の前触れもなく発症し、多くは重篤な症状を呈する。その一つである心房細動患者における心原性血栓塞栓症は、心臓内に細動による血液のうっ滞が起こり、主に左心房内に血栓が形成され、その血栓が脳血管あるいはその他全身の血管に移行して塞栓となる疾病である。

心房細動は高頻度に遭遇する不整脈の一つであり、米国での疫学調査¹⁾によると、その罹病率は加齢により高くなり、70歳以上で約5%、80歳以上で約10%に認められ、高齢化に伴い患者数は増加傾向にある。わが国での罹病率は米国と比較して低い傾向にあるが、加齢と共に高くなり、一般検診者の追跡調査では80歳以上で2.5%²⁾、一般総合病院受診者では80歳以上の男性7.8%、女性4.6%³⁾に心房細動が認められている。従来、基礎疾患としてリウマチ性心疾患や僧帽弁疾患が重要な位置を占めてきたが、最近では冠動脈疾患、高血圧性心疾患、心筋症等を基礎疾患とする非弁膜症性心房細動(NVAF)の占める割合が増加しており、平成7～9年に循環器外来通院中の外来患者約20,000例が対象とされた調査⁴⁾では、全心房細動患者のうち非弁膜症性心房細動が占める割合は81%と報告されている。

心房細動自体は致死性の不整脈ではないが、久山町研究⁵⁾では、本症を有する患者では、有しない患者に比して心原性脳塞栓症の発症リスクが17.5倍、脳梗塞全体でも発症リスクが4.7倍高かった。また、心原性脳塞栓症はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞と並ぶ脳梗塞の3大病型の一つであるが、その脳梗塞に占める割合は1961～1973年には10%（男性9%、女性12%）、1974～1986年には13%（男性10%、女性21%）、1988～2000年には21%（男性16%、女性34%）と漸増の傾向にあった⁶⁾。1999～2007年における脳卒中データベース登録症例を対象とした調査⁷⁾では、日本人心原性脳塞栓症患者の72.3%は心房細動を合併し、心房細動合併例の90.3%をNVAF患者が占めていた。また、心原性脳塞栓症は脳梗塞全体の27.0%、発症後7日以内の急性期死亡例に限定すると51.1%を占め、死亡に至る割合も12.6%と、ラクナ梗塞の0.6%やアテローム血栓性梗塞・塞栓症の4.4%と比べて極めて高いことも示された⁸⁾。心原性脳塞栓症はそれ以外の脳梗塞に比し主幹動脈を閉塞し、広範な脳細胞に非可逆的な損傷を与えるために致死性が高く⁹⁾、予後が不良となることが多い¹⁰⁾上、高齢者に多く発生し⁷⁾、寝たきりに至る大きな要因にもなることから、心房細動患者における血栓塞栓症予防には医療上及び社会的に大きな意義がある。

抗凝固療法は、心房細動による血栓塞栓症予防の主幹をなす。国外大規模臨床試験6試験のメタアナリシス¹¹⁾の結果、ワルファリンは、プラセボあるいは無治療対照群と比較して、脳卒中発作（脳梗塞及び脳出血）の相対危険率に対して62%の低下をもたらすことが示された。その予防効果は、初発及び再発の脳卒中発作のいずれに対しても同様に認められている。

一方で、抗血小板薬はワルファリンのような抗凝固作用のモニタリングを必要としない利便性を有するが、心房細動患者における抗血小板薬の臨床効果については、複数の国外臨床試験のメタアナリシス⁹⁾において、アスピリンの予防効果はプラセボと比較すると高いが、ワルファリンと比較すると明らかに低いことが示されている。国内で「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」に対して承認されているクロピドグレルについては、心房細動患者を対象とした ACTIVE W 試験¹²⁾においてクロピドグレルとアスピリンの併用療法がワルファリンと比較されたが、心血管イベントの抑制効果はワルファリンに及ばないことが示された。また、国内の無作為化試験 JAST¹³⁾では、低リスクの NVAf 患者を対象としてアスピリン 150~200mg/日が無投薬群と比較されたが、アスピリンの明らかな予防効果は認められず、重大な出血事象の発現頻度が国外臨床試験のアスピリン群よりも高かったことから、有益性を鑑みて試験が中止されている。

これらのことから、国内外において NVAf 患者における脳卒中予防にはワルファリンによる抗凝固療法が標準治療とされており、米国心臓学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA) /欧州心臓学会 (ESC) 合同ガイドライン、日本循環器学会の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版)」等、国内外のガイドライン^{14, 15, 16, 17, 18, 19)}においては、NVAf 患者における脳卒中発症リスクをうっ血性心不全、糖尿病、高血圧等の合併症の有無、年齢 (75 歳以上) 及び脳血管障害の既往等に基づいて評価した上で、ワルファリンの予防的投与を行うことが推奨されている。

しかしながら、ワルファリンの抗凝固効果が治療域に達するまでには数日間が必要であり、また、治療域が狭い上に代謝酵素チトクローム P450 2C9 (CYP2C9) 及び薬理学的標的分子のビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1 (VKORC1) に関する遺伝子多型に由来する薬物動態及び投与量要求の個体間差、食事や他の薬剤と相互作用が大きいため、適切な量の投与を行うためには、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) やトロンボテストにより、ワルファリンの抗凝固作用のモニタリングを頻回行い、投与量の調節を常時行う必要がある。その使用上の煩雑さにより、心房細動患者における血栓塞栓症予防等、長期の予防的投与に対して、ワルファリンが十分に適した治療薬であるとは言い難い。近年は、国内においても開業医や外来診察室でも簡便に使用できる携帯型の PT-INR 簡易・迅速測定装置が販売され、個々の患者の DNA 情報や身長・体重などに基づき適切なワルファリンの投与量を計算するアルゴリズムの開発も進んでいることから²⁰⁾、上述のような問題も改善されつつあるが、抗血小板薬による不十分な血栓症予防で済まされている実情も報告されている^{21, 22)}。また、国内ガイドラインは¹⁸⁾、70 歳未満の心房細動患者に対する目標 PT-INR (治療域) として、国外ガイドラインで年齢に関わらず推奨されている 2.0~3.0 を推奨する一方、70 歳以上の心房細動患者に対しては、出血リスクに対する配慮から、これより低い 1.6~2.6 でコントロールすることを推奨しているが、PT-INR がその治療域を下回っている時期に血栓塞栓症を発症しやすく、ワルファリンによる血栓塞栓症予防管理の難しさも指摘されている²¹⁾。一方で、固定用量による投与が可能な抗凝固薬として、低分子量ヘパリン製剤のエノキサパリンやペントサッカライド製剤のフォンダパリヌクスがあるが、皮下注製剤であるため、長期の血栓症予防には不適であり、脳卒中予防に係る適応症に対しては開発されていない。

このような背景から、安全で、安定した抗凝固作用と高い血栓塞栓症予防効果が期待でき、かつ固定用量による経口投与が可能な新規の抗凝固薬の開発が望まれている。近年、血液凝固カスケードの最も下流側でフィブリン塊形成に関与するトロンビン (第 IIa 因子) や、その一つ上流側で外因系及び内因系凝固系の合流直後に位置する血液凝固活性化第 X 因子 (第 Xa 因子) を選択的に阻害する経口抗凝固薬の開発が進んでおり²³⁾、経口抗トロンビン薬²⁴⁾及び経口第 Xa 因子阻害薬²⁵⁾については、NVAf 患者における脳卒中及び血栓塞栓症に対する発症抑制効果が報告されている。経口抗トロンビン薬であるダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩については、国内においても、2011 年 1 月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

栓症の発症抑制」の効能・効果に対して承認が与えられ、新規経口抗凝固薬への期待がさらに膨らんでいる。

ドイツ Bayer 社〔現 Bayer HealthCare 社 (BHC 社)〕は、オキサゾリジン誘導体の中に直接的な第 Xa 因子阻害作用を有する化合物群が存在することを発見した。リバーロキサバン (治験成分記号 : BAY 59-7939、JAN : リバーロキサバン、INN : rivaroxaban、化学名 : 5-クロロ-N-((5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル)チオフェン-2-カルボキサミド)は、構造活性相関の研究によりオキサゾリジン誘導体の中で第 Xa 因子阻害作用が選択的で強力であることが見出され、高いバイオアベイラビリティを有することが示された。リバーロキサバンの化学構造式を図 1.5-1 に示す。

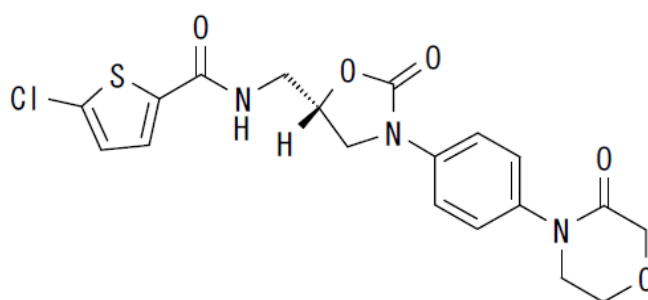


図 1.5-1 リバーロキサバンの化学構造式

1.5.2.1 臨床試験

1.5.2.1.1 国内臨床試験

1.5.2.1.1.1 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験（試験 11126、11127、11325、12026、13371 及び 14883）

国内第Ⅰ相試験として、まず 20●●年●●月に健康成人男子を対象とした本剤 40mg までの単回投与試験（試験 11126）を、次いで 20●●年●●月に 30mg 1 日 2 回までの 6 日間反復投与試験（試験 11127）を実施した。その後、国内第Ⅱ相試験の実施期間中の 20●●年●●月に健康高齢男女（60 歳以上）を対象とした 40mg までの単回投与試験（試験 11325）を、20●●年●●月に健康高齢男女（65 歳以上）を対象とした 10mg、15mg、20mg 1 日 1 回 7 日間の反復投与試験（試験 12026）を実施した。これらの臨床薬理試験 4 試験において、合計 170 名の日本人被験者を組み入れ、うち 140 名に対して本剤を投与し、本剤の忍容性が良好であることを確認するとともに、薬物動態（PK）及び薬力学的効果（PD）を検討した。これらの試験において、日本人では白人と比較して、曝露量（ C_{max} 、AUC）が健康被験者（若年）で 1.2～1.4 倍、健康高齢者で 1.0～1.4 倍、PD〔プロトロンビン時間（PT）〕が健康被験者（若年）で 1.2 倍、健康高齢者で 1.1～1.3 倍高くなることが示された。試験 11325 においては、本剤 10～40mg を投与した場合、トロンビン産生に対する抑制効果（指標：内在性トロンビン産生のラグタイム、ピーク及び AUC）が 24 時間以上継続することも示された。

国内第Ⅲ相試験（試験 12620）の実施期間中である 20●●年●●月～20●●年●●月には、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験（試験 13371）を行い、本剤 15mg 錠に対して、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）で使用した製剤から処方変更した市販予定製剤の生物学的同等性を確認した。

また、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）に組み入れられた被験者の約 90%が、前治療としてワルファリン療法を受けていたことから、本剤承認後においては、ワルファリンから本剤への処方の切り替えが行われる患者が多いと推察されたため、20●●年●●月に、日本人に多い遺伝子多型である、*VKORC1* 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している健康成人男子を対象として、ワルファリンから本剤に切り替えた際の薬力学的効果を検討する臨床薬理試験（試験 14883）を実施した。ワルファリンの反復投与により 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場合、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び第Ⅴa 因子活性阻害等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、これらのワルファリンの影響は消失することが示された。

1.5.2.1.1.2 第Ⅱ相試験：日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 11390、12024 及び 11866）

国内では、2004 年 7 月より NVAf 患者を対象として、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的効果、並びにその関係を探索的に検討することを目的とした第Ⅱ相試験を行った（試験 11390、

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

12024 及び 11866)。3 ステップ [それぞれ本剤 10、20mg (及び 30mg) を 1 日 2 回 28 日間投与] からなる段階的増量にて実施した試験 (試験 11390) では、ステップ 2 (20mg 1 日 2 回) で 11 例中 5 例が“非重篤”ではあるものの、有害事象の発現 (出血事象: 4 例、PT-INR 高値: 1 例) により投与中止となったことから、20■■年■■月に当該ステップの途中で試験を終了した。

日本人 NVAF 患者では、本剤 20mg の 1 日 2 回投与は過大な用量である可能性が示唆されたことから、本剤の検討用量を下げ、本剤 2.5、5、10mg 1 日 2 回 28 日間投与の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討することとし、20■■年■■月～20■■年■■月には用量調節ワルファリン [目標 PT-INR は、国内ガイドライン (2001 年)²⁶⁾に従って、70 歳未満で塞栓症の危険因子を一つ以上有しているものは 2.0～3.0、70 歳以上で塞栓症の危険因子を一つ以上有しているもの、又は 60 歳以上で塞栓症の危険因子を有さないものは 1.6～2.6] を対照として無作為化、非盲検、並行群間比較試験 (試験 12024) を実施した。合計 100 例の被験者 (本剤 2.5mg 群: 24 例、5.0mg 群: 26 例、10mg 群: 24 例、ワルファリン群: 26 例) に治験薬が投与された。安全性の主要評価項目である「治験薬投与下で認められた臨床的に問題となる出血事象」は 3 例 [本剤 2.5mg: 0 例、5mg 群: 1 例 (4%)、10mg 群: 2 例 (8%)、ワルファリン群: 0 例] に 3 件認められたが、いずれも「重大な出血事象」ではなく、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当する軽度なもので、無処置にて消失した。重篤な有害事象は、治験薬投与下で 3 例 (3 件) が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

20■■年■■月～20■■年■■月には、本剤 10mg、15mg 及び 20mg 1 日 1 回 28 日間投与の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討することを目的とした無作為化、非盲検、並行群間比較試験 (試験 11866) を実施した。合計 102 例の被験者 (本剤 10mg 群: 26 例、15mg 群: 25 例、20mg 群: 24 例、ワルファリン群: 27 例) に治験薬が投与された結果、安全性の主要評価項目である「治験薬投与下で認められた臨床的に問題となる出血事象」はそれぞれ 1 例 (4%)、0 例 (0%)、1 例 (4%)、0 例 (0%) であったが、いずれも「重大な出血事象」ではなく、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当する軽度なものであり、無処置にて消失した (20mg で血尿が認められた 1 例では治験薬の投与が中止された)。治験薬投与下における重篤な有害事象が 15mg 群の 1 例に 1 件 (ALT 上昇) 認められ、投与中止となった。投与中止後、ALT は正常値に服したが、“治験薬との因果関係あり”と判定された。これら国内第Ⅱ相試験 3 試験において、日本人 NVAF 患者合計 185 例に本剤が投与された結果、本剤は 1 日用量として 20mg (10mg 1 日 2 回投与及び 20mg 1 日 1 回投与) まで安全性及び忍容性の観点から、次相での検討用量としての使用が可能な範囲であると判断された。

「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」に関する国外第Ⅲ相試験 (試験 11630) における本剤の通常用量には、急性症候性深部静脈血栓症 (急性 DVT) 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び 11528) の成績に基づいて、20mg 1 日 1 回投与が選択されたが、国内第Ⅱ相試験 (試験 11390、12024 及び 11866) のデータを併合し得られた母集団 PK/PD モデルと、国外第Ⅲ相試験の用量設定に用いられた静脈血栓塞栓症患者を対象とした国外第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び 11528) から得られた母集団 PK/PD モデルを用い、シミュレーションにより比較した結果、日本人 NVAF 患者においては、欧米人を主とした非日本人よりも約 20%高くなり、本剤 15mg 1 日 1 回投与した際の曝露量が非日本人患者に 20mg 1 日 1 回投与した際の曝露量と同程度になると推定された。推定された曝露量の差の臨床的な影響は明らかでなく、国内第Ⅱ相試験 (試験 11866) において本剤 20mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性に問題がなかったことから、日本人 NVAF 患者においても、国外と同様に 20mg 1 日 1 回投与を通常用量とすることも可能と考えられた。一方で、第Ⅲ相試験での日本人 NVAF 患者に対する用量設定には、上記の本剤の特性とは別に国外と異なる国内の医療実態も考慮した。すなわち、国内では、70 歳以上の NVAF 患者に対するワルファリン療法の目標 PT-INR が国外の 2.0～3.0 よりも低い

1.6～2.6 に設定されている。また、クロピドグレル等のチエノピリジン系抗血小板薬の「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」に対する承認内容において、国外よりも低い用量での使用が認められている。これらは、国内の血栓予防療法が国外よりも安全性に対する配慮をより強く意識したものであることによるものと考えられる。したがって、これらの点を考慮し、本剤 15mg 1 日 1 回投与を選択し、国内ガイドライン¹⁷⁾で推奨される PT-INR を管理目標とした用量調節ワルファリンを対照とした国内第Ⅲ相試験を、外国臨床データの活用を前提として実施することが妥当と考えられた。

1.5.2.1.1.3 日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 12620）

20●●年●●月●●日に、外国臨床データを活用することを前提とした国内臨床開発及び第Ⅲ相試験計画に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）との医薬品●●●●●●●●●●（受付番号：●●●●●●●●●●）を行い、その結果を踏まえて、国内第Ⅲ相試験として、脳卒中及び血栓塞栓症の発症の危険因子を有する NVAF 患者を対象とした無作為化、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（J-ROCKET-AF 試験、試験 12620）を、20●●年●●月より実施した。試験 12620 の主目的は、NVAF 患者における本剤 15mg 1 日 1 回〔中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス[CL_{CR}] 30～49mL/min）患者には 10mg 1 日 1 回〕の安全性を国内ガイドライン¹⁷⁾に従った用量調節ワルファリン（目標 PT-INR：年齢 70 歳未満では 2.0～3.0、70 歳以上では 1.6～2.6）と比較検討することであり、安全性の主要評価項目を「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとした。これに加えて、外国臨床データの日本人患者への外挿可能性を評価するため、日本人患者における本剤の有効性と安全性を国外第Ⅲ相試験（ROCKET-AF 試験、試験 11630）の成績と比較することを目的とした。このため、試験 12620 における被験者の選択・除外基準、有効性及び安全性の評価項目の定義は試験 11630 と同じとし、治験薬投与期間も、被験者の組み入れ及び有効性主要評価項目とするイベントの発生状況に応じて最長の治験薬投与期間を 2.6～4 年間とする試験 11630 と大きく異なるように、最長 2.5 年間とした。試験 12620 は 20●●年●●月に日本人 NVAF 患者 1,280 例の割り付けを完了し、20●●年●●月に試験を終了した。治験薬の投与期間は本剤群で平均 498.9 日（1～868 日）、ワルファリン群で平均 481.1 日（1～861 日）であった。

安全性の主要評価項目である治験薬投与下（治験薬開始日から治験薬最終投与後 2 日目までの期間）に発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現は、本剤群 639 例中 138 例及びワルファリン群 639 例中 124 例に認められ、発現率は本剤群で 18.0/100 患者年、ワルファリン群で 16.4/100 患者年であった（安全性解析対象集団）。ハザード比は 1.11（95%信頼区間：0.87～1.42）と事前に設定した非劣性マージンの上限 2.0 を下回っており、試験の主目的である本剤の用量調節ワルファリンに対する非劣性が検証された。複合エンドポイントのうち、「重大な出血事象」の発現率は本剤群で 3.0/100 患者年、ワルファリン群で 3.6/100 患者年、そのハザード比は 0.85（95%信頼区間：0.50～1.43）であり、頭蓋内出血の発現も本剤群で 639 例中 5 例（0.8%）、ワルファリン群で 639 例中 10 例（1.6%）と本剤群で少なかった。また、出血事象以外の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び肝臓関連の有害事象の発現に関しても、本剤のワルファリンと遜色のない安全性が示された。

有効性の主要評価項目である治験薬投与下での脳卒中（虚血性又は出血性を問わない）又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントの発現は、本剤群 637 例中 11 例及びワルファリン群 637 例中 22 例に認められ、発現率は本剤群で 1.26/100 患者年、ワルファリン群で 2.61/100 患者年であった〔ハザード比：0.49（95%信頼区間：0.24～1.00）〕、治験実施計画書に適合した解

析対象集団〕。主要評価項目の構成要素の中では虚血性脳卒中の発現が最も多く、本剤群 7 例 (0.80/100 患者年)、ワルファリン群 17 例 (2.02/100 患者年) に認められた〔ハザード比：0.40 (95%信頼区間：0.17~0.96)〕。主たる有効性副次的評価項目である脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイントの発現率は本剤群 1.83/100 患者年、ワルファリン群 2.85/100 患者年〔ハザード比：0.65 (95%信頼区間：0.34~1.22)〕、脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心血管死又は心筋梗塞の複合エンドポイントの発現率は本剤群 2.18/100 患者年、ワルファリン群 2.97/100 患者年〔ハザード比：0.74 (95%信頼区間：0.41~1.34)〕であり、各発現率に大きな差は認められなかった (いずれも治験実施計画書に適合した解析対象集団、治験薬投与下)。

国内第Ⅲ相試験 (試験 12620) で得られた成績を、国外第Ⅲ相試験 (試験 11630) の成績と比較したところ、両試験の成績は安全性主要評価項目及び有効性主要評価項目について、おおむね類似しており、その他の安全性、有効性の成績にも大きな差は認められなかった。

1.5.2.1.2 国外臨床試験

1.5.2.1.2.1 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

国外では、20■年■月より第Ⅰ相試験が開始された。20■年■月までに国内 6 試験 (試験 11126、11127、11325、12026、13371 及び 14883) を含む 61 試験の臨床薬理試験が実施され、合計 1,372 名の被験者が、本剤 80mg までの単回投与又は 30mg 1 日 2 回までの反復投与を受けている。国外第Ⅰ相試験では、単回投与試験 (試験 10842) において 1.25~80mg の用量が、5 日間反復投与試験 (試験 10847) において 5mg 1 日 1~3 回、10~30mg 1 日 2 回の用法・用量が検討され、いずれの用法・用量においても本剤の忍容性は良好であった。本剤経口投与後の吸収は速やかであり、投与 2~4 時間後に最高血漿中濃度に達した。単回投与試験 (試験 10842) では、本剤 15mg までの用量を単回経口投与した際の薬物動態に用量比例性が認められたが、15mg を超える用量では曝露量の増加が用量比を下回った。絶対的バイオアベイラビリティ試験 (試験 11273) では、5mg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%であったが、空腹時に 20mg を単回経口投与した場合では 66%に低下した。食事の影響を検討した臨床薬理試験の成績から、本剤 1 回 20mg 投与は食後に行うべきと判断された。反復投与試験 (試験 10847) では、本剤の薬物動態は線形性を示し、5 日目の定常状態を超える蓄積は認められなかった。

単回投与では最高 80mg まで、反復投与では 30mg 1 日 2 回までの用量範囲において、第Ⅹa 因子活性阻害並びに PT 及び aPTT の延長が用量依存的に認められた。第Ⅹa 因子及び PT 延長と血漿中濃度との相関関係は密接であり、特に PT は血漿中濃度との高い相関性を示した。

本剤の薬物動態及び薬力学的効果に対する内因性要因の影響を検討した結果、75 歳以上の高齢者及び腎障害患者では、本剤の曝露量及び薬力学的効果が増加することが示唆された。また、中等度の肝障害 (Child Pugh 分類 B) の肝硬変患者では、曝露量及び薬力学的効果 (パラメータ：PT) の増加が認められた。

本剤の薬物動態及び薬力学的効果に対する外因性要因の影響を検討した結果、CYP3A4 及び P-糖たん白 (P-gp) の両方に対する強力な阻害剤であるアゾール系抗真菌薬ケトコナゾール 400mg 1 日 1 回又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) -プロテアーゼ阻害薬リトナビル 600mg 1 日 2 回のいずれかと本剤 10mg との併用投与により、本剤の曝露量が臨床的に問題となる程度 (AUC：2.5 及び 2.6 倍、C_{max}：1.7 及び 1.6 倍) に上昇し、薬力学的効果も増大した。一方、CYP3A4 及び P-gp

の両方に対する強力な誘導剤であるリファンピシン 600mg 1日1回との併用により、本剤 20mg 投与時の AUC は約 50%低下し、薬力学的効果が低下した。本剤 15mg とアスピリンあるいは非ステロイド系解熱鎮痛消炎剤であるナプロキセンとの併用では、いずれも臨床的に問題となる変化は認められなかったが、クロピドグレル（1日目 300mg 及び 2日目 75mg の 1日1回）との併用では出血時間の延長が認められた。本剤 10mg 経口投与とエノキサパリン 40mg 皮下投与との併用では相加的な第 Xa 因子阻害が認められたが、PT に影響は認められなかった。

また、本剤は QTc 間隔に影響を及ぼさないことが確認されている。

1.5.2.1.2.2 第Ⅱ相試験：急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び 11528)

脳卒中及び全身性塞栓症の危険因子を有する NVAf 患者では、血栓症予防効果が得られない可能性のある用量を含む用量設定試験は倫理的な問題があること、深部静脈血栓と NVAf 患者の左心耳に生じる血栓との病態学的に類似していること等の理由から実施せず、NVAf 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 (ROCKET-AF 試験、試験 11630) の検討用法・用量は、急性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験の ODIXa-DVT 試験 (試験 11223) 及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験 (試験 11528) の成績に基づいて設定された。ODIXa-DVT 試験及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験では、症候性静脈血栓塞栓症 (症候性 VTE) の発症抑制及び無症候性の血栓退縮における有効性、並びに出血事象の発現頻度等を指標とした安全性について、国外の標準的治療 (低分子量ヘパリン製剤を含むヘパリンとワルファリンの併用) と比較検討された。その結果、第Ⅱ相試験 2 試験における本剤の検討用法・用量 20、30、40mg 1日1回及び 10、20、30mg 1日2回のうち、出血事象の発現頻度は 1日1回投与ではすべての用量で標準的治療よりも低かったが、20mg 及び 30mg 1日2回投与では標準的治療よりも高く、1日1回投与の方が 1日2回投与よりも若干出血リスクが低かった。また、本剤の血栓退縮効果は 1日1回投与よりも 1日2回投与の方が大きい可能性が示唆されたものの、いずれの用法においても広い用量範囲で VTE 再発抑制効果が認められた。以上のことから、ROCKET-AF 試験の検討用法・用量として 20mg 1日1回が選択された。

しかしながら、国外臨床薬理試験の成績から、75 歳以上の高齢者及び腎障害患者では、本剤の曝露量及び薬力学的効果が増加することが示唆された。NVAf 患者は、年齢も高く、生理的機能の低下も危惧され、さらに本剤の投与が長期にわたることから、急性 DVT 患者における国外第Ⅱ相試験で得られた母集団 PK モデルに基づき、NVAf 患者における本剤の曝露量をシミュレーションした結果、中等度の腎障害患者 (CL_{CR} 30~49mL/min) に本剤 15mg 1日1回投与した場合の曝露量は、通常の患者に 20mg 1日1回を投与した場合と同程度になることが推測され、中等度の腎障害患者 (CL_{CR} 30~49mL/min) には、1回量を 20mg から 15mg に減量することとした。

1.5.2.1.2.3 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験 11630)

国外第Ⅲ相試験として、脳卒中及び血栓塞栓症の危険因子を有する NVAf 患者を対象とした無作為化、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 (ROCKET-AF 試験、試験 11630) が実施された。ROCKET-AF 試験の主目的は、脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントの有効性の主要評価項目として、本剤 20mg 1日1回 [中等度の腎障害 (CL_{CR} 30~49mL/min) 患者には 15mg 1日1回] の標準的治療薬ワルファリン (PT-INR 2.0~3.0) に対する非劣性を検証することである。ROCKET-AF 試験は 2006 年 12 月より開始され、14,264 例の心房細動患者を本剤群又はワルファリン群のいずれかに割り付け、20 年

月に試験を終了した。治験薬の投与期間は本剤群で平均 572.2 日（1～1,263 日）、ワルファリン群で平均 579.9 日（1～1,263 日）であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与下での脳卒中（虚血性又は出血性を問わない）又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントの発現は、本剤群 6,958 例中 188 例及びワルファリン群 7,004 例中 241 例に認められ、発現率は本剤群で 1.71/100 患者年、ワルファリン群で 2.16/100 患者年であった。ハザード比は 0.79（95%信頼区間：0.66～0.96、治験実施計画書に適合した解析対象集団、治験薬投与下）と事前に設定した非劣性マージンの上限 1.46 を下回っており、試験の主目的である本剤の用量調節ワルファリンに対する非劣性が検証される（ $p < 0.01$ ）とともに、閉手順での解析において優越性が検証された（ $p = 0.015$ 、安全性解析対象集団、治験薬投与下）。主要評価項目の構成要素の中では虚血性脳卒中の発現が最も多く、本剤群 7,061 例中 149 例（1.34/100 患者年）及びワルファリン群 7,082 例中 161 例（1.42/100 患者年）に認められた〔ハザード比：0.94（95%信頼区間：0.75～1.17）安全性解析対象集団、治験薬投与下〕。さらに、主たる有効性副次的評価項目である脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイントの発現率は本剤群 3.11/100 患者年及びワルファリン群 3.63/100 患者年〔ハザード比：0.86（95%信頼区間：0.74～0.99）、 $p = 0.034$ 〕、脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心血管死又は心筋梗塞の複合エンドポイントの発現率は、本剤群 3.91/100 患者年及びワルファリン群 4.62/100 患者年〔ハザード比：0.85（95%信頼区間：0.74～0.96、 $p = 0.010$ ）〕であり、これら 2 つの主要な副次的評価項目の発現率についても、本剤の優越性が確認された（いずれも安全性解析対象集団、治験薬投与下）。

安全性の主要評価項目である治験薬投与下（治験薬開始日から治験薬最終投与後 2 日目までの期間）に発現した「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現は、本剤群 7,111 例中 1,475 例、ワルファリン群 7,125 例中 1,449 例に認められ、発現率は本剤群 14.91/100 患者年、ワルファリン群 14.52/患者年であった〔ハザード比：1.03（95%信頼区間：0.96～1.11）〕。「重大な出血事象」の発現率は本剤群で 3.60/100 患者年、ワルファリン群で 3.45/100 患者年であった〔ハザード比：1.04（95%信頼区間：0.90～1.20）〕。「重大な出血事象」のうち、「重要な臓器における出血」の発現率は本剤群 0.82/100 患者年、ワルファリン群 1.18/100 患者年〔ハザード比：0.69（95%信頼区間：0.53～0.91）〕、「死亡に至った出血」は本剤群 0.24/100 患者年、ワルファリン群 0.48/100 患者年〔ハザード比：0.50（95%信頼区間：0.31～0.79）〕、頭蓋内出血は本剤群 0.49/100 患者年、ワルファリン群 0.74/100 患者年〔ハザード比：0.67（95%信頼区間：0.47～0.93）〕であり、これら事象の発現率は本剤群の方がワルファリン群よりも有意に低かった（いずれも安全性解析対象集団、治験薬投与下）。このほか、出血事象以外の有害事象、重篤な有害事象及び肝臓関連の有害事象の発現に関しても、本剤のワルファリンと遜色のない安全性が示された。

国外では、ROCKET-AF 試験の成績に加え、J-ROCKET-AF 試験の成績も含めて、「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」に対する本剤の有効性及び安全性が評価され、その結果を踏まえて、2011 年 11 月 4 日に欧州及び米国で「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」の効能・効果に対する承認申請が行われて以来、2011 年 6 月 7 日時点で、欧州連合加盟国 27 カ国及び日本を含む 11 カ国で承認申請が行われている。2011 年 6 月 7 日にウクライナで承認され、2011 年 11 月 4 日には、米国においても「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リスクの低減」の効能・効果に対して承認が与えられている。

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

1.5.2.2 臨床データパッケージ

本剤の承認申請資料として提出する臨床データパッケージは、表 1.5- 2に示す臨床試験及び併合解析の成績を評価資料として構成される。

表 1.5- 2 完全な臨床データパッケージを構成する臨床試験の一覧

相	試験	実施地域	評価資料 (試験番号：対象被験者、用法・用量、検討項目)
I	健康被験者における臨床薬理試験	国内	11126：日本人健康成人男子、5-10-20-40mg 単回経口投与 11127：日本人健康成人男子、10-20-30mg 1日2回6日間反復経口投与
		国外	10842：健康成人男子、1.25-5-10-15-20-30-40-60-80mg 単回経口投与 10847：健康成人男子、5mg 1日1~3回又は10、20、30mg 1日2回5日間投与 11273：健康成人男子、5-20mg 単回経口投与、1mg 単回静脈内投与、バイオアベイラビリティ 10924：健康成人男子、5-10mg 単回経口投与、吸収部位 11937：健康成人男子、10mg 単回経口投与、食事の影響 11938：健康成人男子、20mg 単回経口投与、食事の影響 12362：健康成人男子、10-15-20mg 単回経口投与、食事の影響 10991：健康成人男子、 ¹⁴ C]BAY 59-7939 10mg 単回経口投与、代謝及び排泄 11140：健康成人男子、5-30mg 単回経口投与、トロンビン生成への影響 11275：健康成人男女、15-45mg 単回経口投与、QTc 間隔への影響 (対照：モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与)
	特殊患者集団における臨床薬理試験	国内	11325：日本人健康高齢男女、10-20-30-40 (-50) mg 単回経口投与[a] 12026：日本人健康高齢男女、10-15-20mg 1日1回7日間経口投与
		国外	11529：健康高齢男女、30-40-50 (-60-70-80) mg 単回経口投与、年齢の影響[b] 11569：健康成人男女及び健康高齢男女、10mg 単回経口投与、年齢及び性別の影響 11002：健康成人男女及び軽度～重度の腎機能障害患者、10mg 単回経口投与、腎機能の影響 11003：健康成人男女及び肝硬変患者、10mg 単回経口投与、肝機能の影響 10850：健康成人男女及び健康高齢男女、10mg 単回経口投与、年齢及び性別の影響 11568：体重の異なる健康成人男女、10mg 単回経口投与、体重の影響
生物学的同等性試験	国内	13371：日本人健康成人男子、15mg 単回経口投与、国内第Ⅲ相試験使用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性	
薬物相互作用	国内	14883：日本人健康成人男子、15mg 1日1回4日間投与、ワルファリンからの切り替え時の相互作用	
	国外	11000：健康成人男子、30mg 単回経口投与、ラニチジンとの相互作用 11001：健康成人男子、30mg 単回経口投与、制酸剤 Maalox®との相互作用 10993：健康成人男子、20mg 単回経口投与、ミダゾラムとの相互作用 10999：健康成人男子、20mg 1日2回9日間経口投与、ジゴキシンとの相互作用 12359：健康成人男子、20mg 単回経口投与、アトルバスタチンとの相互作用 10992：健康成人男子、10mg 単回経口投与、ケトコナゾール 200mg との相互作用 11936：健康成人男子、10mg 1日1回10日間経口投与、ケトコナゾール 400mg との相互作用 11935：健康成人男子、10mg 単回経口投与、リトナビルとの相互作用 11865：健康成人男子、10mg 単回経口投与、エリスロマイシンとの相互作用 12612：健康成人男子、10mg 単回経口投与、クラリスロマイシンとの相互作用 12680：健康成人男子、20mg 単回経口投与、リファンピシンとの相互作用 10848：健康成人男子、10mg 単回経口投与、エノキサパリンとの相互作用 11123：健康成人男子、15mg 単回経口投与、アスピリンとの相互作用	

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

相	試験	実施地域	評価資料 (試験番号：対象被験者、用法・用量、検討項目)
			11124：健康成人男子、15mg 単回経口投与、ナプロキセンとの相互作用 11279：健康成人男子、15mg 単回経口投与、クロピドグレルとの相互作用 11864：健康成人男子、15mg 単回経口投与、クロピドグレルとの相互作用（血小板凝集、出血時間） A45974：健康成人男子、15mg 単回経口投与、クロピドグレルとの相互作用（出血時間、CYP2C19 遺伝子多型の影響）（試験 11279 及び 11864 の併合解析） 15232：健康成人男女、20mg 単回経口投与、オメプラゾールとの相互作用 12606：健康成人男子、20mg 単回経口投与、フルコナゾールとの相互作用 12089：健康成人男子、5mg 単回経口投与、ワルファリンとの相互作用 10849：健康成人男子、20mg 1日1回4日間投与、ワルファリンからの切り替え時の相互作用
II	NVAF 患者における安全性及び PK/PD 検討試験	国内	11390：日本人 NVAF 患者、10-20 (-30) mg 1日2回28日間投与 [c] 12024：日本人 NVAF 患者、2.5-5-10mg 1日2回28日間投与 11866：日本人 NVAF 患者、10-15-20mg 1日1回28日間投与 PK/PD データの併合解析（母集団解析） ● 12756：試験 11390、12024 及び 11866 の3試験データ
	急性 DVT 患者における用量検討試験	国外	11223：急性 DVT 患者、10-20-30mg 1日2回及び 40mg 1日1回12週間経口投与（症候性 VTE の発症抑制及び血栓退縮効果、安全性、対照：エノキサパリン 5～7 日間皮下投与+VKA 12週間経口投与） 11528：急性 DVT 患者、20-30-40mg 1日1回12週間経口投与（症候性 VTE の発症抑制及び血栓退縮効果、安全性、対照：UFH/LMWH 最低、最初の5日間皮下投与+VKA 12週間経口投与）
III	NVAF 患者における検証的試験	国内	12620：日本人 NVAF 患者、15mg 1日1回（中等度腎障害患者[d]：10mg 1日1回）経口投与、最長 2.4 年間投与、安全性に関するリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性検証、国外第 III 相試験との有効性及び安全性データの比較 ● 13806：試験 12620 の PK/PD データの解析
		国外	11630：NVAF 患者、20mg 1日1回（中等度腎障害患者[d]：15mg 1日1回）経口投与、最長 3.5 年間投与、有効性に関するリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性検証 ● 試験 11630 の PK/PD データの解析 ● 試験 11630 の探索的 PD 解析
		国内外	国内外第 III 相試験（12620 及び 11630）の有効性及び安全性データの併合解析

[a] 当初の計画では、50mg 単回投与も検討用法・用量に含めていたが、40mg 単回投与までの成績から検討不要と判断した。

[b] 当初の計画では、60、70 及び 80mg 単回投与も検討用法・用量に含めていたが、50mg 単回投与までの成績から検討不要と判断した。

[c] 当初の計画では、30mg 1日2回投与も検討用法・用量に含めていたが、20mg 1日2回投与の検討において、試験を途中で終了した。

[d] 計算値クレアチンクリアランス：30～49mL/min の患者

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

VKA：ビタミン K 拮抗薬、UFH：未分画ヘパリン、LMWH：低分子量ヘパリン

1.5.2.3 医薬品製造販売承認申請

上述した臨床データパッケージにより、「非弁膜症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」に対する本剤の有用性が確認されたものと判断された。したがって、以下に示

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした（表 1.5- 3）。

表 1.5- 3 申請効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品、新有効成分含有医薬品
販売名	イグザレルト錠 10mg、イグザレルト錠 15mg
一般名	リバーロキサバン（JAN）
効能・効果	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
用法・用量	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。

なお、「効能・効果」は、承認申請後における総合機構との協議の内容を踏まえ、「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」に変更した。

1.5.2.4 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

今回の申請効能・効果以外の適応症に対する臨床開発状況について、以下にまとめる。

1.5.2.4.1 静脈血栓塞栓症の発症抑制

国外では、「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」の臨床開発が先行して行われた。待機的股関節全置換術（THR）施行患者を対象とした RECORD 1（試験 11354）及び RECORD 2（試験 11357）並びに待機的膝関節全置換術（TKR）施行患者を対象とした RECORD 3（試験 11356）及び RECORD 4（試験 11355）の国外第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相試験 4 試験（試験 10942、10944、10945 及び 11527）の結果に基づいて選択された本剤 10mg 1 日 1 回投与（THR：35±4 日間投与、TKR：12±2 日間投与）の有効性及び安全性が、当該適応症に対する標準的な予防的治療薬であるエノキサパリン（RECORD 1～RECORD 3：40mg 1 日 1 回、RECORD 4：30mg 1 日 2 回）を比較対照薬として検討され、4 試験合計で 12,729 例の被験者が本剤群又はエノキサパリン群のいずれかに割り付けられた。その結果、RECORD 1～RECORD 4 試験のいずれにおいても、本剤群ではエノキサパリン投与群よりも主要評価項目とした、すべての VTE〔深部静脈血栓症（DVT）、非致命的肺塞栓症（PE）又は全死亡の複合エンドポイント〕の発現頻度は有意に低く、本剤の VTE 発症抑制に対する優れた有効性が示された〔相対リスク減少率（RRR）：31～79%〕。また、安全性に関しても、本剤群の方が出血事象の発現頻度は若干高かったものの、肝機能検査値異常を含む有害事象等の発現頻度には両群間で差はなく、本剤の安全性がエノキサパリンと遜色がないことが示された。

これらの成績に基づき、2008 年 9 月 15 日（国際誕生日）にカナダで「待機的股関節全置換術施行患者及び待機的膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓性イベントの抑制」の効能・効果に対して本剤が承認された。その後、同年 9 月 30 日に欧州で「待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」に対して中央認可方式により承

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

[Redacted text block]

[Redacted text block]

試 験		実施
項 目		
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		
安定性	原 薬	国外
	製 剤	
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	
	薬力学的薬物相互作用	
	安全性薬理	
薬物動態	分析方法	国外
	吸収・排泄	
	分布	
	代謝	
	その他	
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	局所刺激性	
	その他	
臨床試験	生物薬剤学に関連する試験	国内
		国外
	第 I 相	国内
		国外
	第 II 相	国内
		国外
	第 III 相	国内
国外		

図 1.5- 2 リバーロキサバン 開発の経緯図

(注) 図内の数字は、各試験・研究の開始月及び終了月を示し、臨床試験の場合は被験者の初回来院月及び最終来院月を示す。

1.5.3 特徴及び有用性

1.5.3.1 製剤の特徴 (2.3 参照)

- 本剤 10mg 錠及び 15mg 錠は、いずれも直径 6mm、円形のフィルムコーティング錠である。小型の錠剤であるため、NVAf 患者に多い高齢者でも容易に服用できる。
- 本剤 10mg 錠及び 15mg 錠、並びに原薬であるリバーロキサバンについて、いずれも 25%/60%RH の条件で 36 ヶ月間安定であることが確認されている。

1.5.3.2 非臨床試験成績からの特徴 (2.4 及び 2.6.2 参照)

- 本剤は、選択的かつ直接的第 Xa 因子阻害薬であり、内因系及び外因系血液凝固カスケードの合流点に位置する第 Xa 因子を阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。
- 本剤は、ラット及びウサギを用いる種々の静脈血栓症及び動脈血栓症モデルにおいて、経口投与で効果を示し、出血時間に大きな影響を及ぼさない用量で、血栓形成を抑制した。

1.5.3.3 臨床試験成績からの特徴 (2.5.2~2.5.6 及び 2.7.1~2.7.4 参照)

- 本剤を食後投与した場合のバイオアベイラビリティは高く (80~100%)、ほぼ完全に吸収される。経口で固定用量の投与が可能である。
- 日本人健康成人男子又は高齢男女被験者に本剤を 10mg 以上の用量で投与した場合の半減期は 5~14 時間であった。本剤は、1 日 1 回投与の用法・用量による使用を可能とする薬物動態特性を有する。
- 本剤の薬力学的効果は血漿中濃度と相関し、その関係は年齢、性別、体重及び民族によらず一定である。薬物動態及び抗凝固作用が予測可能である。
- 相互作用に関して、CYP3A4 及び P-gp の両者に対する強力な阻害作用を有するアゾール系抗真菌剤 (外用剤及びフルコナゾールを除く) 及び HIV-プロテアーゼ阻害薬、強力な CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン等を除き、臨床的に問題となる相互作用が懸念される薬剤や食物が少ない。
- NVAf 患者を対象とした国内外第 III 相試験において、NVAf 患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関する以下の成績が得られ、本剤 [国内試験: 15mg 1 日 1 回投与 (CL_{CR}30~49mL/min の患者には 10mg 1 日 1 回投与)、国外試験: 20mg 1 日 1 回投与 (CL_{CR}30~49mL/min の患者には 15mg 1 日 1 回投与)] がワルファリンと同等又はそれ以上の有効性を有することが示されている。
 - 国外第 III 相試験において、有効性主要評価項目とした脳卒中及び非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントの低減効果に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性 (治験実施計画書に適合した解析対象集団、治験薬投与下) 及び優越性 (安全性解析対象集団、治験薬投与下) が検証された。また、主たる有効性副次的評価項目とした脳卒

中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント、及び脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイントの低減効果についても、本剤のワルファリンに対する優越性が検証されている（安全性解析対象集団、治験薬投与下）。

- 国内第Ⅲ相試験においても、有効性主要評価項目のイベント発現率は、本剤群の方がワルファリン群よりも低値であった。
- 虚血性脳卒中及び出血性脳卒中はいずれも、国内及び国外試験ともに本剤群の方がワルファリン群よりも少なかった。
- NVAF 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において以下の成績が得られ、本剤がワルファリンと同程度の安全性を有することが示されている。
 - 安全性主要評価項目とした「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現率は、本剤群とワルファリン群で同程度であった。安全性評価を主目的とした国内第Ⅲ相試験では、安全性主要評価項目の発現率に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された。
 - 「重大な出血事象」の発現率についても、本剤群とワルファリン群で同程度であった。致死性出血事象、頭蓋内出血、その他重要な臓器の出血事象は、国内及び国外試験ともに本剤群の方がワルファリン群よりも少なかった。
 - 治験薬投与下で発現した全有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、肝臓関連の有害事象、その他の注目する有害事象（膵炎、血小板減少症、腎不全、過敏性反応）の発現頻度も、国内及び国外試験ともに本剤群とワルファリン群で同程度であった。
- 国内外第Ⅲ相試験において、総合有用性評価指標（ネット・クリニカルベネフィット）によるベネフィット・リスクの評価を行ったところ、いずれの試験においても、複合エンドポイントの発現率は、本剤群の方がワルファリン群よりも低値であり、ワルファリンと比べた本剤の高い有用性が示された。なお、総合有用性評価指標の一つである、全死亡、脳卒中、心筋梗塞、重大な出血事象又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントに関して、治療必要数〔治療効果発現必要症例数：Number needed to treat (NNT)〕は、国内試験で88、国外試験で281であった。

以上の成績から、本剤は、固定用量による経口投与により安定した抗凝固作用を発揮し、「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」に関して、標準治療と比べて同等又はそれ以上の有効性、及び同程度の安全性を有する。さらに、頻回のモニタリングを必要としないことから、血栓塞栓症に対する長期間の予防的投与に使用する薬剤として、利便性の観点からも、患者が受ける恩恵は大きく、当該適応における第一選択薬と位置づけられる薬剤になりうると考えられる。

1.5.4 参考文献

- 1) Feinberg WM et al., Arch Intern Med 1995;155:469-473
- 2) 橋場邦武、日老医誌 1989;26:101-110
- 3) 新博次ら、日老医誌 1986;23:41-49
- 4) Tomita F et al., Jpn Circ J 2000;64:653-658
- 5) Tanizaki Y et al., Stroke 2000;31:2616-2622
- 6) Kubo M et al., Neurology 2006;66:1539-1544
- 7) 福田準ら、脳卒中データバンク 2009 中山書店 2009:64-65
- 8) 松田信二ら、脳卒中データバンク 2009 中山書店 2009:48-49
- 9) Cerebral Embolism Task Force, Arch Neurol 1986;43:71-84
- 10) Kimura K et al., Cerebrovasc Dis 2004;18:47-56
- 11) Hart RG et al., Ann Intern Med 1999;131:492-501
- 12) Connolly S et al., Lancet 2006 Jun 10;367:1903-1912
- 13) Sato H et al., Stroke 2006;37:447-451
- 14) Fuster V et al., J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906
- 15) Singer DE et al., Chest 2008;133:546S-592S
- 16) Goldstein LB et al., Stroke 2006;37:1583-1633
- 17) 小川聡ら、Circ J 2006;70:1-48 (on-line)
- 18) 小川聡ら、Circ J 2008;72:1581-1638
- 19) 篠原幸人ら、脳卒中治療ガイドライン 2009 協和企画 2009:31-34
- 20) The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, N Engl J Med 2009;360:753-764
- 21) Inoue H et al., Circ J 2006;70:651-656
- 22) Furusho H et al., Circ J 2008;72:2058-2061

- 23) Hankey GJ et al., Lancet Neurol 2010;9:273-284
- 24) Connolly SJ et al., N Engl J Med 2009;361:1139-1151
- 25) Connolly SJ et al., N Engl J Med 2011;364:806-817
- 26) 外山淳治ら、Jpn Circ J 2001;65:931-978

表 1.6- 1 下肢整形外科領域における VTE の発症抑制に係る効能・効果についての
リパーロキサバンの承認国 (20 年 月 日現在) a)

国・地域名	承認日	国・地域名	承認日
カナダ	2008年9月15日	カザフスタン	2009年8月4日
欧州連合 (27 ヵ国) b)	2008年9月30日	レバノン	2009年8月4日
ノルウェー	2008年10月9日	ニュージーランド	2009年8月13日
アイスランド	2008年10月15日	モロッコ	2009年8月13日
チリ	2008年10月29日	モルドバ	2009年8月18日
シンガポール	2008年11月5日	タジキスタン	2009年8月26日
メキシコ	2008年11月13日	ウズベキスタン	2009年8月29日
オーストラリア	2008年11月24日	スリナム	2009年9月1日
マカオ	2008年12月11日	パキスタン	2009年9月14日
ウクライナ	2008年12月12日	タイ	2009年9月18日
コロンビア	2008年12月18日	ボリビア	2009年9月29日
スイス	2008年12月18日	コスタリカ	2009年10月2日
マケドニア	2008年12月30日	ウガンダ	2009年10月13日
クウェート	2009年1月5日	パナマ	2009年10月22日
リヒテンシュタイン	2009年1月14日	イエメン	2009年10月26日
グアテマラ	2009年1月14日	バーレーン	2009年10月28日
アンゴラ	2009年1月27日	ヨルダン	2009年11月2日
アルゼンチン	2009年1月27日	キルギス	2009年11月20日
セルビア	2009年1月28日	ロシア	2009年12月3日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2009年2月2日	台湾	2009年12月16日
エクアドル	2009年2月19日	モザンビーク	2009年12月23日
ベネズエラ	2009年3月9日	アルジェリア	2009年12月24日
アルバニア	2009年3月19日	南アフリカ	2010年1月27日
ケニア	2009年3月19日	イスラエル	2010年2月3日
マレーシア	2009年3月26日	グルジア	2010年2月8日
ウルグアイ	2009年3月26日	ペルー	2010年2月22日
中国	2009年3月31日	モンテネグロ	2010年2月26日
韓国	2009年4月13日	キューバ	2010年3月5日
アラブ首長国連邦	2009年4月15日	モンゴル	2010年3月12日
フィリピン	2009年4月29日	インド	2010年4月5日
インドネシア	2009年5月11日	トルクメニスタン	2010年4月8日
ガーナ	2009年5月12日	タンザニア	2010年4月22日
シリア	2009年5月20日	ガイアナ	2010年6月4日
香港	2009年5月25日	ナミビア	2010年6月10日
バラグアイ	2009年5月28日	エジプト	2010年7月1日
オランダ領アンティル諸島	2009年5月29日	カタール	2010年7月1日
ホンジュラス	2009年6月17日	ジャマイカ	2010年7月9日
クロアチア	2009年6月23日	ベトナム	2010年8月20日
エルサルバドル	2009年6月29日	アルバ	2010年9月23日
ベラルーシ	2009年6月30日	サウジアラビア	2011年6月5日
ドミニカ共和国	2009年7月15日	トルコ	2011年6月7日
ブラジル	2009年7月20日	米国	2011年7月1日
トリニダード・トバゴ	2009年7月20日	コートジボワール	2011年9月16日
ニカラグア	2009年7月30日		

a) 販売名 (英語名) は国・地域にかかわらず Xarelto®であり、申請製剤は 10mg 錠である。

b) 中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 15 mg rivaroxaban.

Excipient(s):

Each 15 mg film-coated tablet contains 25.4 mg lactose monohydrate, see section 4.4.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and “15” and a triangle on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

Treatment of deep vein thrombosis (DVT), and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prevention of stroke and systemic embolism

The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Xarelto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Xarelto immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE

The recommended dose for the initial treatment of acute DVT is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE, as indicated in the table below.

	Dosing schedule	Maximum daily dose
Day 1 - 21	15 mg twice daily	30 mg
Day 22 and onwards	20 mg once daily	20 mg

The duration of therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4). Short duration of therapy (3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation) and longer durations should be based on permanent risk factors or idiopathic DVT. Experience with Xarelto in this indication for more than 12 months is limited.

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Xarelto immediately to ensure intake of 30 mg Xarelto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.

If a dose is missed during the once daily treatment phase (day 22 and onwards), the patient should take Xarelto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto

For patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated when the INR is ≤ 3.0 .

For patients treated for DVT and prevention of recurrent DVT and PE, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5 .

When converting patients from VKAs to Xarelto, INR values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)

There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.

In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0 . For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto

For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, Xarelto should be started 0 to 2 hours before the time of the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. LMWH) or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants

Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section 5.2).

In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment the following dosage recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 5.2).
- For the treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE: Patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, the recommended dose is 15 mg once daily based on PK modelling (see sections 4.4 and 5.2).

Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections 4.3 and 5.2).

Elderly population

No dose adjustment (see section 5.2).

Body weight

No dose adjustment (see section 5.2).

Gender

No dose adjustment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age.

Method of administration

For oral use. The tablets are to be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Clinically significant active bleeding.

Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).

Pregnancy and breast feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Haemorrhagic risk

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).

Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).

Xarelto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products that are potent inhibitors of CYP3A4 (e.g. clarithromycin, telithromycin) as PK modelling shows increased rivaroxaban concentrations in these patients.

Interaction with other medicinal products

The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid, platelet aggregation inhibitors or other antithrombotic agents. For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors

Rivaroxaban, like other antithrombotic agents, is to be used with caution in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- active ulcerative gastrointestinal disease
- recent gastrointestinal ulcerations
- vascular retinopathy
- recent intracranial or intracerebral haemorrhage
- intraspinal or intracerebral vascular abnormalities
- recent brain, spinal or ophthalmological surgery
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding.

Patients with prosthetic valves

Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto 20 mg (15 mg in patients with moderate or severe renal impairment) provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.

Patients with acute pulmonary embolism

Xarelto is not recommended in the treatment of acute pulmonary embolism.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention

If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician. If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.

Xarelto should be restarted after the invasive procedure or surgical intervention as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established (see section 5.2).

Information about excipients

Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} , with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving

concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

Anticoagulants

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.

Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see section 4.4).

NSAIDs/platelet aggregation inhibitors

No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

Warfarin

Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.

No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers

Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50 % decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Strong CYP3A4 inducers should be co-administered with caution.

Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.

Laboratory parameters

Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and breast feeding

Pregnancy

Safety and efficacy of Xarelto have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Xarelto is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

Breast feeding

Safety and efficacy of Xarelto have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Xarelto is contraindicated during breast feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from therapy.

Fertility

No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xarelto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope and dizziness have been reported to be common (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of rivaroxaban has been evaluated in eight phase III studies including 16,041 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, maximum daily dose and treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Maximum daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE	2,194	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg	21 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

In total about 73% of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 24% of the patients experienced adverse events considered related to treatment as assessed by investigators. In patients treated with 10 mg Xarelto undergoing hip or knee replacement surgery, bleeding events occurred in approximately 6.8% of patients and anaemia occurred in approximately 5.9% of patients. In patients treated with either 15 mg twice daily Xarelto followed by 20 mg once daily for treatment of DVT, or with 20 mg once daily for prevention of recurrent DVT and PE, bleeding events occurred in approximately 22.7% of patients and anaemia occurred in approximately 1.8% of patients. In patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, bleeding of any type or severity was reported with an event rate of 28 per 100 patient years, and anaemia with an event rate of 2.5 per 100 patient years.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in table 2 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Not known: cannot be estimated from the available data.

Table 2: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies (prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery (VTE-P), treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE (DVT-T), and prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPAF))

Common	Uncommon	Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytopenia (incl. platelet count increased) ^A		
Immune system disorders			
	Allergic reaction, dermatitis allergic		
Nervous system disorders			
Dizziness, headache, syncope	Cerebral and intracranial haemorrhage		

Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
Tachycardia			
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			Pseudoaneurysm formation following percutaneous intervention*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis	Haemoptysis		
Gastrointestinal disorders			
Gastrointestinal tract haemorrhage (incl. gingival bleeding and rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation ^A , diarrhoea, vomiting ^A	Dry mouth		
Hepatobiliary disorders			
	Hepatic function abnormal	Jaundice	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis	Urticaria, cutaneous and subcutaneous haemorrhage		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity ^A	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia ^B)	Renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased) ^A		Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions			
Fever ^A , peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise), localised oedema ^A		
Investigations			

Common	Uncommon	Rare	Not known
Increase in transaminases	Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase ^A , increased LDH ^A , increased lipase ^A , increased amylase ^A , increased GGT ^A	Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT)	
Injury, poisoning and procedural complications			
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion	Wound secretion ^A		

A: observed in VTE-P; B: observed in DVT-T as very common in women < 55 years

*) These reactions occurred in other clinical studies than the phase III studies in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs, patients treated for DVT and prevention of recurrent DVT and PE, or patients treated for the prevention of stroke and systemic embolism

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Xarelto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 Management of bleeding). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see Haemorrhagic risk in section 4.4). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained swelling, dyspnoea, and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.

Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Xarelto. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

4.9 Overdose

Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.

A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.

The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding

Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products

(packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.

If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is no experience with antifibrinolytic agents (tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of systemic haemostatics (desmopressin, aprotinin) in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antithrombotic agents, ATC code: B01AX06

Mechanism of Action

Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of Factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated Factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent inhibition of Factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR (International Normalised Ratio) is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 16 to 33 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 25 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 21 s.

In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.

The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. Anti-Factor Xa activity is also influenced by rivaroxaban; however, no standard for calibration is available. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine however, if clinically indicated haemostatic status can be assessed by testing as described above.

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to Xarelto 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months. 34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.

Xarelto was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 – 0.96; P<0.001 for non-inferiority) Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 – 1.03; P<0.001 for non-inferiority; P=0.117 for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 3.

Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles (P=0.74 for interaction). Within the highest quartile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 4).

Table 3: Efficacy results from phase III ROCKET AF

•	• ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation		
Treatment, dosage	Xarelto 20 mg od (15 mg od in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value, test for superiority
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12%)	306 (2.42%)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51%)	609 (4.81%)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and Myocardial infaction	659 (5.24%)	709 (5.65%)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99%)	281 (2.22%)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16%)	27 (0.21%)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infaction	130 (1.02%)	142 (1.11%)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 4: Safety results from phase III ROCKET AF

• Study population	• Patients with non-valvular atrial fibrillation ^a		
Treatment dosage	Xarelto 20 mg once a day (15 mg once a day in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91%)	1,449 (14.52%)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60%)	386 (3.45%)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24%)	55 (0.48%)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82%)	133 (1.18%)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49%)	84 (0.74%)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77%)	254 (2.26%)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65%)	149 (1.32%)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80%)	1,151 (11.37%)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All cause mortality	208 (1.87%)	250 (2.21%)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment

* Nominally significant

Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE

The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto in the initial and continued treatment of acute DVT and prevention of recurrent DVT and PE.

Over 4,600 patients were studied in two randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT and Einstein Extension). The overall combined treatment duration in both studies was up to 21 months.

In Einstein DVT 3,449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

The comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (≥ 2.0). Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.

In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Xarelto 20 mg once daily was compared with placebo.

Both phase III studies used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all cause mortality.

In the Einstein DVT study (see Table 5) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p < 0.0001$ (test for non-inferiority); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.67 ((95% CI= 0.47 - 0.95), nominal p value $p=0.027$) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2 - 3) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($P=0.932$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI, 0.35 - 1.35).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

In the Einstein Extension study (see Table 6) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

In both the Einstein DVT and Einstein Extension studies, patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 -- 49 ml/min) were treated with the same dose as patients with creatinine clearance above 50 ml/min (i.e. 15 mg twice daily for the first three weeks and 20 mg once daily from day 22 onwards).

Table 5: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT

Study Population	3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^a 3, 6 or 12 months N=1,731	Enoxaparin/VKA ^b 3, 6 or 12 months N=1,718
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superiority)

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study Population	1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^a 6 or 12 months N=602	Placebo 6 or 12 months N=594
Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily

* $p < 0.0001$ (superiority), hazard ratio: 0.185 (0.087 - 0.393)

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.

Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 10 mg dose.

Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Xarelto 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Xarelto 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2).

Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Xarelto 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.

Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.

Distribution

Plasma protein binding in humans is high at approximately 92 % to 95 %, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with V_{ss} being approximately 50 litres.

Biotransformation and Elimination

Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.

Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).

Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations

Gender

There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients.

Elderly population

Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories

Extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25 %). No dose adjustment is necessary.

Inter-ethnic differences

No clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Hepatic impairment

Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.

The inhibition of Factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.

Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3).

Renal impairment

There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.

Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

Pharmacokinetic data in patients

In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) µg/l, respectively.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (Factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and Factor Xa activity was best described by an E_{max} model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 µg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population

Safety and efficacy have not been established for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and reproductive toxicity.

Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.

In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Film-coat:

Macrogol 3350
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 14, 28, 42 or 98 film-coated tablets or perforated unit dose blisters in cartons of 10 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 September 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 20 mg rivaroxaban.

Excipient(s):

Each 20 mg film-coated tablet contains 22.9 mg lactose monohydrate, see section 4.4.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Brown-red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and “20” and a triangle on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

Treatment of deep vein thrombosis (DVT), and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prevention of stroke and systemic embolism

The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Xarelto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Xarelto immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE

The recommended dose for the initial treatment of acute DVT is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE, as indicated in the table below.

	Dosing schedule	Maximum daily dose
Day 1-21	15 mg twice daily	30 mg
Day 22 and onwards	20 mg once daily	20 mg

The duration of therapy should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4). Short duration of therapy (3 months) should be based on transient risk factors (e.g. recent surgery, trauma, immobilisation) and longer durations should be based on permanent risk factors or idiopathic DVT. Experience with Xarelto in this indication for more than 12 months is limited.

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Xarelto immediately to ensure intake of 30 mg Xarelto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.

If a dose is missed during the once daily treatment phase (day 22 and onwards), the patient should take Xarelto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto

For patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated when the INR is ≤ 3.0 .

For patients treated for DVT and prevention of recurrent DVT and PE, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5 .

When converting patients from VKAs to Xarelto, INR values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)

There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.

In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0 . For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto

For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, Xarelto should be started 0 to 2 hours before the time of the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. LMWH) or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants

Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section 5.2).

In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment the following dosage recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 5.2).
- For the treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE: Patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, the recommended dose is 15 mg once daily based on PK modelling (see sections 4.4 and 5.2).

Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections 4.3 and 5.2).

Elderly population

No dose adjustment (see section 5.2).

Body weight

No dose adjustment (see section 5.2).

Gender

No dose adjustment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age.

Method of administration

For oral use. The tablets are to be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Clinically significant active bleeding.

Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).

Pregnancy and breast feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Haemorrhagic risk

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).

Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).

Xarelto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products that are potent inhibitors of CYP3A4 (e.g. clarithromycin, telithromycin) as PK modelling shows increased rivaroxaban concentrations in these patients.

Interaction with other medicinal products

The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid, platelet aggregation inhibitors or other antithrombotic agents. For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors

Rivaroxaban, like other antithrombotic agents, is to be used with caution in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- active ulcerative gastrointestinal disease
- recent gastrointestinal ulcerations
- vascular retinopathy
- recent intracranial or intracerebral haemorrhage
- intraspinal or intracerebral vascular abnormalities
- recent brain, spinal or ophthalmological surgery
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding.

Patients with prosthetic valves

Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto 20 mg (15 mg in patients with moderate or severe renal impairment) provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.

Patients with acute pulmonary embolism

Xarelto is not recommended in the treatment of acute pulmonary embolism.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention

If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician. If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.

Xarelto should be restarted after the invasive procedure or surgical intervention as soon as possible provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established (see section 5.2).

Information about excipients

Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} , with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving

concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max} . This increase is not considered clinically relevant.

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

Anticoagulants

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.

Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see section 4.4).

NSAIDs/platelet aggregation inhibitors

No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

Warfarin

Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.

No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers

Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50 % decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Strong CYP3A4 inducers should be co-administered with caution.

Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.

Laboratory parameters

Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and breast feeding

Pregnancy

Safety and efficacy of Xarelto have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Xarelto is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

Breast feeding

Safety and efficacy of Xarelto have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Xarelto is contraindicated during breast feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from therapy.

Fertility

No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xarelto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope and dizziness have been reported to be common (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of rivaroxaban has been evaluated in eight phase III studies including 16,041 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, maximum daily dose and treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Maximum daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE	2,194	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg	21 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

In total about 73% of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 24% of the patients experienced adverse events considered related to treatment as assessed by investigators. In patients treated with 10 mg Xarelto undergoing hip or knee replacement surgery, bleeding events occurred in approximately 6.8% of patients and anaemia occurred in approximately 5.9% of patients. In patients treated with either 15 mg twice daily Xarelto followed by 20 mg once daily for treatment of DVT, or with 20 mg once daily for prevention of recurrent DVT and PE, bleeding events occurred in approximately 22.7% of patients and anaemia occurred in approximately 1.8% of patients. In patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, bleeding of any type or severity was reported with an event rate of 28 per 100 patient years, and anaemia with an event rate of 2.5 per 100 patient years.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in table 2 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Not known: cannot be estimated from the available data.

Table 2: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies (prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery (VTE-P), treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE (DVT-T), and prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPAF))

Common	Uncommon	Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytopenia (incl. platelet count increased) ^A		
Immune system disorders			
	Allergic reaction, dermatitis allergic		
Nervous system disorders			
Dizziness, headache, syncope	Cerebral and intracranial haemorrhage		

Common	Uncommon	Rare	Not known
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
Tachycardia			
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			Pseudoaneurysm formation following percutaneous intervention*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis	Haemoptysis		
Gastrointestinal disorders			
Gastrointestinal tract haemorrhage (incl. gingival bleeding and rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation ^A , diarrhoea, vomiting ^A	Dry mouth		
Hepatobiliary disorders			
	Hepatic function abnormal	Jaundice	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis	Urticaria, cutaneous and subcutaneous haemorrhage		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity ^A	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia ^B)	Renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased) ^A		Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions			
Fever ^A , peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise), localised oedema ^A		
Investigations			

Common	Uncommon	Rare	Not known
Increase in transaminases	Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase ^A , increased LDH ^A , increased lipase ^A , increased amylase ^A , increased GGT ^A	Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT)	
Injury, poisoning and procedural complications			
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion	Wound secretion ^A		

A: observed in VTE-P; B: observed in DVT-T as very common in women < 55 years

*) These reactions occurred in other clinical studies than the phase III studies in patients undergoing major orthopaedic surgery of the lower limbs, patients treated for DVT and prevention of recurrent DVT and PE, or patients treated for the prevention of stroke and systemic embolism

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Xarelto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 Management of bleeding). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see Haemorrhagic risk in section 4.4). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained swelling, dyspnoea, and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.

Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Xarelto. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

4.9 Overdose

Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.

A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding

Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis

with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.

If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding.

Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is no experience with antifibrinolytic agents (tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of systemic haemostatics (desmopressin, aprotinin) in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antithrombotic agents, ATC code: B01AX06

Mechanism of Action

Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of Factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated Factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent inhibition of Factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR (International Normalised Ratio) is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 16 to 33 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 25 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 21 s.

In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.

The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. Anti-Factor Xa activity is also influenced by rivaroxaban; however, no standard for calibration is available. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine however, if clinically indicated haemostatic status can be assessed by testing as described above.

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to Xarelto 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months.

34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.

Xarelto was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 – 0.96; $P < 0.001$ for non-inferiority). Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 – 1.03; $P < 0.001$ for non-inferiority; $P = 0.117$ for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 3.

Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles ($P = 0.74$ for interaction). Within the highest quartile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 4).

Table 3: Efficacy results from phase III ROCKET AF

•	• ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation		
Treatment, dosage	Xarelto 20 mg od (15 mg od in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value, test for superiority
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12%)	306 (2.42%)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51%)	609 (4.81%)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and Myocardial infaction	659 (5.24%)	709 (5.65%)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99%)	281 (2.22%)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16%)	27 (0.21%)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infaction	130 (1.02%)	142 (1.11%)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 4: Safety results from phase III ROCKET AF

• Study population	• Patients with non-valvular atrial fibrillation ^a		
Treatment, dosage	Xarelto 20 mg once a day (15 mg once a day in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91%)	1,449 (14.52%)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60%)	386 (3.45%)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24%)	55 (0.48%)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82%)	133 (1.18%)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49%)	84 (0.74%)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77%)	254 (2.26%)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65%)	149 (1.32%)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80%)	1,151 (11.37%)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All cause mortality	208 (1.87%)	250 (2.21%)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment

* Nominally significant

Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and PE

The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto in the initial and continued treatment of acute DVT and prevention of recurrent DVT and PE.

Over 4,600 patients were studied in two randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT and Einstein Extension). The overall combined treatment duration in both studies was up to 21 months.

In Einstein DVT 3,449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

The comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (≥ 2.0).

Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.

In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Xarelto 20 mg once daily was compared with placebo.

Both phase III studies used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all cause mortality.

In the Einstein DVT study (see Table 5) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p < 0.0001$ (test for non-inferiority); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.67 ((95% CI= 0.47–0.95), nominal p value $p=0.027$) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2 - 3) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($P=0.932$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI, 0.35 to 1.35).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

In the Einstein Extension study (see Table 6) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

In both the Einstein DVT and Einstein Extension studies, patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) were treated with the same dose as patients with creatinine clearance above 50 ml/min (i.e. 15 mg twice daily for the first three weeks and 20 mg once daily from day 22 onwards).

Table 5: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT

Study Population	3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^a 3, 6 or 12 months N=1,731	Enoxaparin/VKA ^b 3, 6 or 12 months N=1,718
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superiority)

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study Population	1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^a 6 or 12 months N=602	Placebo 6 or 12 months N=594
Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily

* $p < 0.0001$ (superiority), hazard ratio: 0.185 (0.087 - 0.393)

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.

Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 10 mg dose.

Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Xarelto 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Xarelto 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2).

Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Xarelto 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.

Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.

Distribution

Plasma protein binding in humans is high at approximately 92 % to 95 %, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with V_{ss} being approximately 50 litres.

Biotransformation and Elimination

Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.

Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).

Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations

Gender

There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients.

Elderly population

Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories

Extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25 %). No dose adjustment is necessary.

Inter-ethnic differences

No clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Hepatic impairment

Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.

The inhibition of Factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.

Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3).

Renal impairment

There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.

Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

Pharmacokinetic data in patients

In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) µg/l, respectively.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (Factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and Factor Xa activity was best described by an E_{max} model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 µg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population

Safety and efficacy have not been established for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and reproductive toxicity.

Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.

In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Film-coat:

Macrogol 3350
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 14, 28 or 98 film-coated tablets or perforated unit dose blisters in cartons of 10 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 September 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Germany

Additionally for 10 mg film-coated tablets only

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italy

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance presented in Module 1.8.1 of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the medicinal product is on the market.

Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in the RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any subsequent updates of the RMP agreed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted:

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the European Medicines Agency.

PSURs

The PSUR cycle for the medicinal product should follow a half-yearly cycle until otherwise agreed by the CHMP.

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto, prior to the launch of the new indication for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors.

The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto, prior to the launch of the new indication for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.

The educational pack is aimed at increasing awareness about the potential risk of bleeding during treatment with Xarelto and providing guidance on how to manage that risk.

The MAH must agree the content and format of the educational material, together with a communication plan, with the national competent authority in each Member State prior to distribution of the educational pack in their territory.

The physician educational pack should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Prescriber Guide
- Patient Alert Cards

The Prescriber Guide should contain the following key safety messages:

- Details of populations potentially at higher risk of bleeding
- Recommendations for dose reduction in at risk populations
- Guidance regarding switching from or to rivaroxaban treatment
- The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
- Management of overdose situations
- The use of coagulation tests and their interpretation
- That all patients should be provided with a Patient alert card and be counselled about:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

The Patient alert card should contain the following key safety messages:

- Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
- Importance of treatment compliance
- The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
- Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
- The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for unit pack for 15 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg film-coated tablets
Rivaroxaban

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 15 mg rivaroxaban.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
42 film-coated tablets
98 film-coated tablets
10 x 1 film-coated tablets
100 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Xarelto 15 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Unit dose blister (10 x 1 tablets) for 15 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg tablets
Rivaroxaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister of 14 tablets for 15 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg tablets
Rivaroxaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MON
TUE
WED
THU
FRI
SAT
SUN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton for unit pack for 20 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 20 mg film-coated tablets
Rivaroxaban

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 20 mg rivaroxaban.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
98 film-coated tablets
10 x 1 film-coated tablets
100 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Xarelto 20 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Unit dose blister (10 x 1 tablets) for 20 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 20 mg tablets
Rivaroxaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister of 14 tablets for 20 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 20 mg tablets
Rivaroxaban

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MON
TUE
WED
THU
FRI
SAT
SUN

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Xarelto 15 mg film-coated tablets **Xarelto 20 mg film-coated tablets** Rivaroxaban

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Xarelto is and what it is used for
2. Before you take Xarelto
3. How to take Xarelto
4. Possible side effects
5. How to store Xarelto
6. Further information

1. WHAT XARELTO IS AND WHAT IT IS USED FOR

Xarelto is used in adults to:

- **prevent blood clots in brain (*stroke*) and other blood vessels in your body** if you have a form of irregular heart rhythm called *non-valvular atrial fibrillation*.
- **treat blood clots** in the veins of your legs (*deep vein thrombosis*) and to **prevent blood clots** from re-occurring in the veins of your legs and/or lungs (*pulmonary embolism*).

Xarelto belongs to a group of medicines called *antithrombotic agents*. It works by blocking a blood clotting factor (factor Xa) and thus reducing the tendency of the blood to form clots.

2. BEFORE YOU TAKE XARELTO

Do not take Xarelto

- **if you are allergic (*hypersensitive*)** to rivaroxaban or any of the other ingredients of Xarelto (listed in section 6 of this leaflet)
- **if you are bleeding excessively**
- **if you have a liver disease** which leads to an increased risk of bleeding,
- **if you are pregnant or breast feeding**

Do not take Xarelto and tell your doctor if any of these apply to you.

Take special care with Xarelto

- if you have an **increased risk of bleeding**, as could be the case in situations such as:
 - **severe kidney disease**
 - **bleeding disorders**
 - **very high blood pressure**, not controlled by medical treatment
 - **active ulcer or a recent ulcer** of your stomach or bowel
 - **a problem with the blood vessels in the back of your eyes** (*retinopathy*)
 - **recent bleeding in your brain** (*intracranial or intracerebral bleeding*)
 - **problems with the blood vessels in your brain or spinal column**
 - **a recent operation on your brain, spinal column or eye**
 - **a lung disease where your bronchi are widened and filled with pus** (*bronchiectasis*), or **previous bleeding from your lung**
- if you have a **prosthetic heart valve**
- if you have **blood clots in the veins of your lungs**

Tell your doctor before you take Xarelto, if any of these apply to you. Your doctor will decide, if you should be treated with Xarelto and if you should be kept under closer observation.

If you need to have an operation:

- it is very important to take Xarelto before and after the operation exactly at the times you have been told by your doctor.

Children and adolescents

Xarelto is **not recommended for people under 18 years of age**.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

- **If you are taking:**
 - some **medicines for fungal infections** (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), unless they are only applied to the skin
 - some **anti-viral medicines for HIV / AIDS** (e.g. ritonavir)
 - other medicines to **reduce blood clotting** (e.g. enoxaparin, clopidogrel or vitamin K antagonists such as warfarin and acenocoumarol)
 - **anti-inflammatory and pain relieving medicines** (e.g. naproxen or acetylsalicylic acid)

Tell your doctor before taking Xarelto, because the effect of Xarelto may be increased. Your doctor will decide, if you should be treated with Xarelto and if you should be kept under closer observation.

If your doctor thinks that you are at increased risk of developing stomach or bowel ulcers, he may also use a preventative ulcer treatment.

- **If you are taking:**
 - some **medicines for treatment of epilepsy** (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
 - **St John's Wort**, a herbal product used for depression
 - **rifampicin**, an antibiotic

Tell your doctor before taking Xarelto, because the effect of Xarelto may be reduced. Your doctor will decide, if you should be treated with Xarelto and if you should be kept under closer observation.

Pregnancy and breast feeding

If you are pregnant or breast feeding do not take Xarelto. If there is a chance that you could become pregnant, use a reliable contraceptive while you are taking Xarelto. If you become pregnant while you are taking Xarelto, immediately tell your doctor, who will decide how you should be treated.

Driving and using machines

Xarelto may cause side effects such as dizziness or fainting (see section 4, 'Possible side effects'). These side effects are common. You should not drive or use machines if you are affected by these symptoms.

Important information about some of the ingredients of Xarelto

Xarelto contains lactose.

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking Xarelto.

3. HOW TO TAKE XARELTO

Always take Xarelto exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

- **To prevent blood clots in brain (*stroke*) and other blood vessels in your body**
The usual dose is one 20 mg tablet once a day.
If you have kidney problems, the dose may be reduced to one 15 mg tablet once a day.

- **To treat blood clots in the veins of your legs and for preventing blood clots from re-occurring**
The usual dose is one 15 mg tablet twice a day for the first 3 weeks. For treatment after 3 weeks, the usual dose is one 20 mg tablet once a day.
If you have kidney problems, the usual dose is one 15 mg tablet twice a day for the first 3 weeks. For treatment after 3 weeks, the dose may be reduced from one 20 mg tablet once a day to one 15 mg tablet once a day.

Swallow the tablet(s) preferably with water.

Take Xarelto together with a meal.

When to take Xarelto

Take the tablet(s) every day until your doctor tells you to stop.

Try to take the tablet(s) at the same time every day to help you to remember it.

Your doctor will decide how long you must continue treatment for.

If you take more Xarelto than you should

Contact your doctor immediately if you have taken too many Xarelto tablets. Taking too much Xarelto increases the risk of bleeding.

If you forget to take Xarelto

- **If you are taking one 20 mg tablet or one 15 mg tablet once a day** and have missed a dose, take it as soon as you remember. Do not take more than one tablet in a single day to make up for a forgotten dose. Take the next tablet on the following day and then carry on taking one tablet once a day.

- **If you are taking one 15 mg tablet twice a day** and have missed a dose, take it as soon as you remember. Do not take more than two 15 mg tablets in a single day. If you forget to take a dose you can take two 15 mg tablets at the same time to get a total of two tablets (30 mg) on one day. On the following day you should carry on taking one 15 mg tablet twice a day.

If you stop taking Xarelto

Don't stop taking Xarelto without talking to your doctor first, because Xarelto treats and prevents serious conditions.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Xarelto can cause side effects, although not everybody gets them.

Like other similar medicines (*antithrombotic agents*), Xarelto may cause bleeding which may potentially be life threatening. Excessive bleeding may lead to a sudden drop in blood pressure (*shock*). In some cases the bleeding may not be obvious.

Possible side effects which may be a sign of bleeding:

Tell your doctor immediately if you experience any of the following side effects:

- **long or excessive bleeding**
- **exceptional weakness, tiredness, paleness, dizziness, headache, unexplained swelling, breathlessness, chest pain or angina pectoris**, which may be signs of bleeding.

Your doctor may decide to keep you under closer observation or change how you should be treated.

Overall list of possible side effects:

Common side effects

(affect 1 to 10 users in 100)

- bleeding in the stomach or bowel, urogenital bleeding (including blood in the urine and heavy menstrual bleeding), nose bleed, bleeding in the gum
- bleeding into the eye (including bleeding from the whites of the eyes)
- bleeding into tissue or a cavity of the body (haematoma, bruising)
- bleeding following an operation
- swelling in the limbs
- pain in the limbs
- fever
- reduction in red blood cells which can make the skin pale and cause weakness or breathlessness
- stomach ache, indigestion, feeling or being sick, constipation, diarrhoea
- raised heartbeat
- low blood pressure (symptoms may be feeling dizzy or fainting when standing up)
- decreased general strength and energy (weakness, tiredness), headache, dizziness, fainting
- rash, itchy skin
- blood tests may show an increase in some liver enzymes

Uncommon side effects

(affect 1 to 10 users in 1,000)

- bleeding into the brain or inside the skull
- bleeding into a joint causing pain and swelling
- coughing up blood
- bleeding from the skin or under the skin
- oozing of blood or fluid from surgical wound
- feeling unwell
- dry mouth
- localised swelling
- allergic reactions, including allergic skin reactions
- hives
- impaired function of the kidneys or liver (may be seen in tests performed by your doctor)
- blood tests may show an increase in bilirubin, some pancreatic or liver enzymes or in the number of platelets

Rare side effects

(affect 1 to 10 users in 10,000)

- bleeding into a muscle
- yellowing of the skin and eye (*jaundice*)

Side effects where frequency is not known

(frequency cannot be estimated from the available data)

- collection of blood (*haematoma*) following complication in a cardiac procedure where a catheter is inserted to treat narrowed coronary arteries (*pseudoaneurysm*)
- increased pressure within muscles of the legs or arms after a bleeding, which leads to pain, swelling, altered sensation, numbness or paralysis (*compartment syndrome after a bleeding*)
- kidney failure after a severe bleeding

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE XARELTO

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Xarelto after the expiry date which is stated on the carton and on each blister after EXP. The expiry date refers to the last day of the month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Xarelto contains

- The active substance is rivaroxaban. Each tablet contains 15 mg or 20 mg of rivaroxaban.
- The other ingredients are:
Tablet core: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, hypromellose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate.
Film coat: macrogol 3350, hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

What Xarelto looks like and contents of the pack

Xarelto 15 mg film-coated tablets are red, round, biconvex and marked with the BAYER-cross on one side and "15" and a triangle on the other side.

They come in blisters in cartons of 14, 28, 42 or 98 film-coated tablets or unit dose blisters in cartons of 10 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets.

Xarelto 20 mg film-coated tablets are brown-red, round, biconvex and marked with the BAYER-cross on one side and "20" and a triangle on the other.

They come in blisters in cartons of 14, 28 or 98 film-coated tablets or unit dose blisters in cartons of 10 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

Manufacturer

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

Annex 127a

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states

The Member States shall ensure that the following conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below are implemented:

- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.
- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors.
- The educational pack is aimed at increasing awareness about the potential risk of bleeding during treatment with Xarelto and providing guidance on how to manage that risk.
- The content and format of the educational material, together with a communication plan, should be agreed with the MAH prior to distribution of the educational pack and launch of the new indication.
- The physician educational pack should contain:
 - The Summary of Product Characteristics
 - Prescriber Guide
 - Patient Alert Cards
- The Prescriber Guide should contain the following key safety messages:
 - Details of populations potentially at higher risk of bleeding
 - Recommendations for dose reduction in at risk populations
 - Guidance regarding switching from or to rivaroxaban treatment
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Management of overdose situations
 - The use of coagulation tests and their interpretation
 - That all patients should be provided with a Patient alert card and be counselled about:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.
- The Patient alert card should contain the following key safety messages:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Xarelto フィルムコーティング錠
15mg 及び 20mg

2011年12月9日付 欧州医薬品庁承認版

Table of Contents

1. 医薬品の名称	3
2. 有効成分に関する組成	3
3. 剤型	3
4. 臨床的特徴	4
4.1 効能又は効果	4
4.2 用法及び用量	4
4.3 禁忌	7
4.4 特別警告及び使用上の注意	7
4.5 相互作用	9
4.6 妊婦及び授乳婦	11
4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響	11
4.8 副作用	12
4.9 過量投与	14
5. 薬理	15
5.1 薬効薬理	15
5.2 薬物動態	21
5.3 非臨床安全性	24
6. 製剤	24
6.1 添加物	24

6.2	配合禁忌	24
6.3	有効期限	24
6.4	貯法等に関する使用上の注意	24
6.5	容器の性質及び内容	24
6.6	適用上の注意	25

1. 医薬品の名称

Xarelto 15mg フィルムコーティング錠

Xarelto 20mg フィルムコーティング錠

2. 有効成分に関する組成

Xarelto 15mg

本剤1錠中にリバーロキサバン 15mg を含有する。

本剤1錠中に乳糖水和物 25.4mg を含有する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）

添加物はすべて、「6.1 添加物」の項に示す。

Xarelto 20mg

本剤1錠中にリバーロキサバン 20mg を含有する。

本剤1錠中に乳糖水和物 22.9mg を含有する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

添加物はすべて、「6.1 添加物」の項に示す。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（直径 6mm、曲率半径 9mm）

Xarelto 15mg

円形、両凸型、赤色の錠剤であり、表面に三角と「15」、裏面にバイエルクロスが表示がある。

Xarelto 20mg

円形、両凸型、赤褐色の錠剤であり、表面に三角と「20」、裏面にバイエルクロスが表示がある。

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

非弁膜症性心房細動（NVAF）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）

急性深部静脈血栓症（DVT）発症後の患者における治療並びに再発性 DVT 及び肺塞栓症（PE）の発症抑制

4.2 用法及び用量

用法・用量

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

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。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する有益性が出血リスクを上回ると判断される場合は、本剤の投与を長期間継続すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」参照）。

本剤の飲み忘れがあった場合、直ちに服用させ、翌日からは1日1回の服用を継続させること。

飲み忘れの場合であっても、1日に2回分を服用しないこと。

DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制

急性 DVT 患者の初期治療に用いる場合の推奨用量は、15mg 1日2回3週間投与であり、その後、DVT 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推奨用量は、20mg 1日1回投与である（下表を参照のこと）。

	用法・用量	1日最高用量
投与1～21日目	15mg 1日2回	30mg
投与22日目以降	20mg 1日1回	20mg

本剤の投与期間は、治療上の有益性及び出血リスクを症例ごとに慎重に評価した上で、決定し（「4.4 特別警告及び使用上の注意」）、患者が有する危険因子が可逆である場合（最近の手術、外傷あるいは長期臥床等）は、本剤を短期間（3ヵ月）投与し、危険因子が永続性である場合、あるいは特発性の DVT である場合は長期間投与すること。12ヵ月を超える本剤投与の経験は限られている。

本剤 15mg 1 日 2 回投与の期間中（投与 1～21 日目）に飲み忘れがあった場合、直ちに本剤を服用させ、当日の 1 日用量が 30mg となるようにすること。この場合、本剤 15mg 錠を 1 度に 2 錠服用させてよい。翌日からは通常どおりに本剤 15mg 1 日 2 回の服用を継続させること。

本剤 1 日 1 回投与期（投与 22 日目以降）に飲み忘れがあった場合、直ちに服用させ、翌日からは 1 日 1 回の服用を継続させること。飲み忘れの場合であっても、1 日に 2 回分を服用しないこと。

ビタミン K 拮抗薬（VKA）から本剤への切り替え

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に用いる場合、VKA の投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が 3.0 以下であることを確認した後に、本剤の投与を開始すること。

DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制に用いる場合、VKA の投与を中止し、PT-INR の値が 2.5 以下であることを確認した後に、本剤の投与を開始すること。

ワルファリンから本剤への切り替え時において、PT-INR が見かけ上、高値を示すことがあり、本剤の抗凝固作用を反映する適切な指標とならないので、モニタリングには使用しないこと（「4.5 相互作用」の項参照）。

本剤から VKA への切り替え

本剤から VKA への切り替え時において抗凝固療法が不十分になる可能性が示唆されている。本剤から他の抗凝固剤への切り替える時には、抗凝固作用が維持されるよう注意すること。本剤も PT-INR に影響を及ぼす。

本剤から VKA への切り替え時には、PT-INR が 2.0 以上となるまで VKA を本剤と併用すること。切り替え時の初期 2 日間においては、VKA の投与は標準的な初期用量から開始し、PT-INR の値に従って用量を調節すること。PT-INR の測定は、切り替え時におけるワルファリンと本剤の併用期間中は、本剤の前回投与後 24 時間以上経過した後で、次回投与の前に行うこと。本剤の投与終了後は、本剤の最終投与から 24 時間経過した後であれば、PT-INR の値を信頼してよい（「4.5 相互作用」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

非経口抗凝固剤から本剤への切り替え

非経口抗凝固剤の投与を受けている患者には、次回の非経口抗凝固剤（低分子量ヘパリン製剤等）投与が予定された時間の 0～2 時間前、あるいは非経口抗凝固剤（未分画ヘパリン静注製剤等）の持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

本剤から非経口抗凝固剤への切り替え

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。

特殊集団

腎障害

軽度〔クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) 50～80mL/min〕の腎障害のある患者には、用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

中等度 (CL_{CR} 30～49mL/min) 及び重度 (CL_{CR} 15～29mL/min) の腎障害のある患者に対する推奨用量は以下のとおりである。

- 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に用いる場合の推奨用量は15mg 1日1回である（「5.2 薬物動態」の項参照）
- DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制に用いる場合の推奨用量は、初期3週間は15mg 1日2回、その後は15mg 1日1回である〔薬物動態 (PK) モデルから推奨される用量〕（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

限られた臨床データにおいて、重度の腎障害 (CL_{CR} 15～29mL/min) のある患者では、リバーロキサバンの血中濃度が有意に上昇することが示唆されている。これらの患者には、本剤を慎重に投与すること。 CL_{CR} < 15mL/min の患者には、本剤の使用は推奨されない。（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.2 薬物動態」の項参照）

肝障害

本剤は、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者には禁忌である（「4.3 禁忌」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢者に対する用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

体重

体重による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

性別

性別による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

小児等

18 歳未満の患者における本剤の使用経験はなく、これらの患者に対する本剤の安全性及び

有効性は確立されていないので、これらの患者には本剤の使用は推奨されない。

投与方法

本剤は内服剤である。本剤は食後に服用すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

4.3 禁忌

リバーロキサバン又は本剤の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者。

臨床的に重大な活動性出血のある患者。

Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者（「5.2 薬物動態」の項参照）。

妊婦及び授乳婦（「4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照）

4.4 特別警告及び使用上の注意

本剤の投与期間中、従来の抗凝固療法と同様に、患者の臨床症状を観察すること。

出血リスク

本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群に粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、性器出血）及び貧血が VKA 群よりも高い頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は不顕性の出血を発見する上で一助となるので、適宜、実施すること。

以下の患者集団においては、出血の危険性が増大しているため、本剤の投与開始後より、出血性合併症及び貧血の徴候及び症状を十分に観察すること（「4.8 副作用」の項参照）。

ヘモグロビン値又は血圧に原因不明の低下が認められた場合は、出血部位の有無を確認すること。

腎障害

重度の腎障害のある患者（ $CL_{CR} < 30\text{mL}/\text{min}$ ）では、リバーロキサバンの血漿中濃度が有意に上昇し（1.6 倍）、出血の危険性が増大するおそれがある。 $CL_{CR} 15\sim 29\text{mL}/\text{min}$ の患者に本剤を用いる場合は慎重に投与すること。 $CL_{CR} < 15\text{mL}/\text{min}$ の患者には本剤の使用は推奨されない。（「4.2 用法及び用量」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

腎障害のある患者では、CYP3A4 に対する強力な阻害剤（クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）と本剤の併用投与時に、リバーロキサバンの血漿中薬物濃度が上昇することが PK モデルより示されているため、これらの薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること。

相互作用

アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等）又は HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）が全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これらの薬剤はチトクローム 3A4（CYP3A4）及び P-糖たん白（P-gp）に対する強力な阻害剤であるため、臨床的に問題となる程度（2.6 倍）までリバロキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある（「4.5 相互作用」の項参照）。

非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、アセチルサリチル酸（アスピリン）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は他の抗血栓剤等、止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者には、本剤を慎重に投与すること。潰瘍性消化管疾患の危険性がある患者には、適切な予防的治療を考慮すること（「4.5 相互作用」の項参照）。

出血に対する他の危険因子

本剤は、他の抗血栓剤と同様に出血の危険性が增大している次の患者には慎重に投与すること。

- 先天性又は後天性の出血性疾患
- コントロール出来ない重症の動脈性高血圧症
- 活動性の潰瘍性消化管障害
- 消化管潰瘍発症後、日の浅い患者
- 血管性網膜症
- 頭蓋内出血又は脳内出血の発症後、日の浅い患者
- 髄腔内又は脳内に血管異常のある患者
- 脳、脊髄又は眼科手術施行直後の患者
- 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

人工心臓弁置換患者

人工心臓弁置換患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されておらず、本剤 20mg（中等度又は重度の腎障害のある患者には 15mg）を投与した場合に適切な抗凝固作用が得られることを示す成績は得られていない。人工心臓弁置換患者には、本剤の使用は推奨されない。

急性肺塞栓症患者

急性肺塞栓症の治療に対する本剤の使用は推奨されない。

侵襲的処置及び手術時における休薬及び投与再開

侵襲的処置及び手術が必要であり、臨床的に可能と判断される場合は、本剤の投与中止より 24 時間以上経過した後に手術を開始すること。

侵襲的処置及び手術の開始を遅らせることが出来ない場合は、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（「5.2 薬物動態」の項参照）。

添加物の情報

本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラクトース吸収不良等のまれな遺伝性疾患の患者には本剤を投与しないこと。

4.5 相互作用

CYP3A4 及び P-gp 阻害剤

ケトコナゾール（400mg 1日1回）又はリトナビル（600mg 1日2回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、それぞれ2.6倍及び2.5倍、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は1.7倍及び1.6倍上昇し、薬力学的効果が有意に増強され、出血の危険性が增大するおそれがある。したがって、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等のアゾール系抗真菌剤又はHIVプロテアーゼ阻害剤が全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これらの薬剤は、CYP3A4及びP-gpの両者に対する強力な阻害剤である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

リバーロキサバンの消失経路であるCYP3A4及びP-gpのいずれか一方のみを強力に阻害する薬剤と本剤の併用投与時におけるリバーロキサバンの血漿中薬物の上昇は、両者を強力に阻害する薬剤との併用時よりも小さいと考えられる。クラリスロマイシンはCYP3A4を強力に、またP-gpを中等度に阻害するが、クラリスロマイシン（500mg 1日2回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンのAUCは1.5倍、 C_{max} は1.4倍上昇した。この上昇は臨床的に問題とはみなされない。

エリスロマイシンはCYP3A4及びP-gpの両者を中等度に阻害するが、エリスロマイシン（500mg 1日3回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンのAUC及び C_{max} はいずれも1.3倍に上昇した。この上昇は臨床的に問題とはみなされない。

フルコナゾールは中等度にCYP3A4を阻害するが、フルコナゾール（400mg 1日1回）と本剤の併用投与により、リバーロキサバンのAUCは1.4倍、 C_{max} は1.3倍上昇した。この上昇は臨床的に問題とはみなされない。

ドロネダロンと本剤の併用に関するデータは限られているので、ドロネダロンと本剤の併用は避けること。

抗凝固剤

エノキサパリンナトリウム（40mg 単回）と本剤（10mg 単回）を併用投与した場合、抗第Xa因子活性は相加的に増加したが、凝固検査〔プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）〕には影響は認められなかった。エノキサパリンは本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。他の抗凝固剤と本剤を併用する場合は、出血の危険

性が増大するおそれがあるので、慎重に投与すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤

ナプロキセン 500mg と本剤 15mg の併用投与時において、臨床的に問題となる出血時間の延長は認められなかった。しかしながら、一部の患者では薬力学的効果が増強することがある。

アセチルサリチル酸 500mg と本剤の併用投与時において、薬物動態と薬力学的効果に関して臨床的に問題となる相互作用は認められていない。

クロピドグレル（初回投与量 300mg 1日1回、その後の維持量 75mg）と本剤 15mg との間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。一部の被験者において出血時間の延長が認められたが、出血時間延長と血小板凝集能、P-セレクチン又は Gp II b/IIIa 受容体のレベルとの間に相関性は認められなかった。

アセチルサリチル酸を含む NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は出血の危険性を増大させることがあるので、これらの薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

ワルファリン

ワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）から本剤 20mg への切り替え時、あるいは本剤 20mg からワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）への切り替え時において、aPTT、第Xa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）には相加的な影響が認められたが、PT（Neoplastin[®] 試薬）は相加作用を上回る延長を示した（症例によっては、PT-INR は 12 まで上昇した）。

切り替え時に本剤の薬力学的効果を調べるのが望まれる場合、抗第Xa 因子活性、プロトロンビナーゼ誘発性凝固時間（PiCT）及び Hep Test[®]等、ワルファリンの影響を受けない指標を用いること。ワルファリン最終投与後 4 日目には、PT、aPTT、抗第Xa 因子活性及びETP 等の指標のいずれもが、リバーロキサバンの薬力学的効果のみを反映する値となった。

切り替え時にワルファリンの薬力学的効果を調べるのが望まれる場合、リバーロキサバンの血漿中濃度がトラフ値（C_{trough}）となる時間帯（前回の投与から 24 時間経過後）であれば、PT-INR に及ぼす本剤の影響は軽微であり、ワルファリンの薬力学的効果の測定に PT-INR を用いてよい。

本剤とワルファリンの間に薬物動態学的な相互作用はない。

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 と P-gp を強力に誘導するリファンピシンとの併用投与により、リバーロキサバン

の AUC が約 50%低下し、それに伴い薬力学的効果も減弱した。強力な CYP3A4 誘導作用を有する他の薬剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、St. John's Wort 等）との併用投与によっても、リバーロキサバンの血漿中濃度が低下するおそれがある。強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する場合は慎重に投与すること。

他の薬剤等との相互作用

ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、ジゴキシン（P-gp の基質）、アトルバスタチン（CYP3A4 と P-gp の両方の基質）、又はプロトンポンプ阻害剤オメプラゾールとリバーロキサバンとの間に、薬物動態及び薬力学的相互作用は認められていない。リバーロキサバンは CYP3A4 又は他の主要 CYP 分子種に対する阻害作用あるいは誘導作用を有さない。

臨床検査パラメータ

本剤は、その作用機序から予想されるように、凝固能（PT、aPTT、Hep Test[®]等）に影響を及ぼす（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊娠中の投与に関する安全性及び有効性は確立されていない。動物実験のデータから、生殖毒性の可能性が示唆されている（「5.3 非臨床安全性」の項参照）。さらに、内因性の出血リスク、及び本剤に胎盤通過性が示されていることから、妊娠中の女性には本剤は禁忌である（「4.3 禁忌」の項参照）。

妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中は避妊をさせること。

授乳婦

授乳婦に対する安全性及び有効性は確立されていない。動物実験のデータから、本剤の乳汁中移行性が示されているので、本剤は授乳中の女性には禁忌である（「4.3 禁忌」の項参照）。授乳及び本剤投与のいずれかを中止することについて、判断すること。

受胎能

本剤の受胎能に及ぼす影響は、ヒトでは検討されていない。雌雄ラットにおける試験では、本剤の受（授）胎能に及ぼす影響は認められていない（「5.3 非臨床安全性」の項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

失神及びめまいの発現が報告されており、自動車の運転又は機械の操作能力に影響を及ぼすおそれがある（「4.8 副作用」の項参照）。これらの副作用を発現した経験のある患者には、自動車の運転及び機械の操作をさせないこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

本剤の安全性は合計 8 試験の第Ⅲ相試験で検討され、合計 16,041 例の被験者に対して本剤が投与された (表 1)。

表 1 第Ⅲ相試験における本剤群の被験者数、1 日最高用量、投与期間

効能・効果	被験者数 *	1 日最高用量	最長投与期間
待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症抑制	6,097 例	10mg	39 日間
DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制	2,194 例	投与 1~21 日目 : 30mg 投与 22 日目以降 : 20mg	21 ヶ月間
NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	7,750 例	20mg	41 ヶ月間

* リバーロキサバン投与を少なくとも 1 回受けた患者

治験薬投与下の有害事象が、本剤が最低 1 回投与された被験者のおよそ 73%において報告され、そのうちのおよそ 24%は、治験担当医師により治験薬投与との因果関係を否定できないと判断された。股関節又は膝関節置換術施行患者に本剤 10mg を投与した場合には、出血事象がおよそ 6.8%、貧血が 5.9%の被験者に認められた。DVT の治療のために本剤 15mg 1 日 2 回投与の後、20mg 1 日 1 回の投与を受けた患者、及び再発性 DVT 又は PE の発症抑制の本剤 20mg 1 日 1 回の投与を受けた患者においては、出血事象が 22.7%、貧血が 1.8%の被験者に認められた。脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制のために本剤の投与を受けた患者における出血事象 (タイプ、重症度を問わない) 及び貧血の発現率は、28/100 患者年及び 2.5/100 患者年であった。

副作用 (一覧表)

本剤で報告された副作用の発現頻度を、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に表 2 に示す。頻度の定義は

Common :	1/100 ~ < 1/10
Uncommon :	1/1,000 ~ < 1/100
Rare :	1/10,000 ~ < 1/1,000
Not known :	現在の得られているデータからは推定できない。

である。

表 2 第Ⅲ相試験における治験薬投与下で発現したすべての副作用〔待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における VTE の発症抑制 (VTE-P)、DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制 (DVT-T)、NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 (SPAF) に関する試験〕

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ~ <10%	Uncommon 0.1 ~ <1%	Rare 0.01 ~ <0.1%	Not known (頻度不明)
血液及びリンパ系障害	貧血 (関連する臨床検査値の異常を含む)	血小板血症 (血小板数増加を含む) ^A		
免疫系障害		過敏症、アレルギー性皮膚炎		
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、失神	脳出血及び頭蓋内出血		
眼障害	眼出血 (結膜出血を含む)			
心臓障害	頻脈			
血管障害	低血圧、血腫			経皮的インターベンション後の血管偽動脈瘤形成 (*)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血		
胃腸障害	消化管出血 (歯肉出血、直腸出血を含む)、消化器痛及び腹痛、消化不良、悪心、便秘 ^A 、下痢、嘔吐 ^A	口内乾燥		
肝胆道系障害		肝機能異常	黄疸	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症 (全身性そう痒のまれな症例を含む)、発疹、斑状出血	蕁麻疹、皮膚出血及び皮下出血		
筋骨格系、結合組織及び骨障害	四肢痛 ^A	出血性関節症	筋肉内出血	出血に伴う合併症としてのコンパートメント症候群
腎及び尿路障害	尿路出血及び性器出血 (血尿、月経過多を含む) ^B	腎機能障害 (血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇を含む) ^A		低灌流をきたす出血に伴う合併症としての腎不全又は急性腎不全
全身障害及び投与局所様態	発熱 ^A 、浮腫 (末梢性)、全身の筋力及び活力の低下 (疲労、無力症を含む)	不調感 (倦怠感を含む)、浮腫 (局所) ^A		
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	ビリルビン上昇、血中 A1-P 上昇 ^A 、LDH 上昇 ^A 、リパーゼ上昇 ^A 、アミラーゼ上昇 ^A 、 γ -GTP 上昇 ^A	抱合型ビリルビン上昇 (ALT 上昇を伴う、ALT 上昇を伴わない)	
傷害、中毒及び処置合併症	術後出血 (術後貧血、術創部出血を含む)、挫傷	創部分泌 ^A		

A : 下肢整形外科大手術施行後の患者において報告された事象、

B : 55 歳未満の女性の VTE 患者において、頻度 10% 以上で報告された事象

(*) 下肢整形外科大手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験、DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制に関する第Ⅲ相試験、並びに脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する第Ⅲ相試験以外の臨床試験で報告された事象である。

特記すべき副作用

本剤の薬理作用により、貧血の原因となる、顕性又は不顕性の組織及び臓器からの出血の危険性が増大するおそれがある。徴候、症状及び重症度（致死的な転帰を辿る場合を含む）は、出血の部位、程度又は範囲、あるいは貧血の有無によって異なる。（「4.9 過量投与、出血の管理」の項参照）。本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群において粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、性器出血）及び貧血がVKA群よりも高い頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は不顕性の出血を発見する上で一助となるので、適宜、実施すること。出血の危険性は、コントロール出来ない重症高血圧症の患者及び止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者等、一部の症例で増大する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。月経出血が増加又は延長することがある。出血性合併症は脱力感、蒼白、浮動性めまい、頭痛、原因不明の浮腫、呼吸困難、原因不明のショックとしてあらわれることがある。一部の症例では、貧血の結果として胸痛又は狭心症のような心虚血症状があらわれることがある。

重度の出血に伴う合併症として、コンパートメント症候群及び低灌流による腎不全が報告されている。このため、抗凝固療法を受けている患者においては、出血の危険性を含めて状態を評価すること。

4.9 過量投与

まれに本剤 600mg までの過量投与が報告されているが、出血性合併症あるいは他の副作用は認められていない。本剤の治療量を上回る 50mg の用量において、吸収が限られるため、リバーロキサバンの平均曝露量も飽和すると考えられる。

リバーロキサバンの抗凝固作用を中和するための特別な解毒剤はない。

本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。

出血の管理

出血性合併症が認められる場合は、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の半減期は5～13時間である（「5.2 薬物動態」の項参照）。症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた処置を講じること。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。

上記の処置で出血の管理ができない場合は、濃縮プロトロンビン複合体（PCC）、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、組換え第VIIa因子等の凝血促進剤の投与を考慮する。

ただし、現時点では本剤が投与された患者に対するこれら薬剤の使用経験は極めて限られており、限られた非臨床データに基づいていることに注意すること。組換え第VIIa 因子の再投与を考慮してよいが、出血の状態に応じて用量を調節すること。

プロタミン硫酸塩及びビタミンKは本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられ、本剤が投与された患者における抗線溶剤（トラネキサム酸、アミノカプロン酸）の使用経験はない。また、本剤が投与された患者に対して全身性止血薬（デスマプレシン、アプロチニン）を用いることの有益性に対する科学的な根拠及びその使用経験はない。血漿中蛋白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

5. 薬理

5.1 薬効薬理

薬効治療分類： その他の抗血栓剤、ATC Code： B01AX06

作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Xa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビン（第IIa 因子）を阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない。

薬力学的効果

ヒトにリバーロキサバンを投与した場合、第Xa 因子活性は用量依存的に阻害される。リバーロキサバン投与により、プロトロンビン時間（PT）は用量依存的に影響を受け、成績は測定試薬に応じて異なるが、Neoplastin®試薬を使用する測定では、PT は本剤の血漿中濃度と高い相関性を示す（ $r=0.98$ ）。PT-INR はクマリン系薬剤についてのみ較正とバリデーションがなされたものであり、他の抗凝固剤に用いることは適切ではないため、PT は秒数で測定する。DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として本剤が投与された患者では、最大作用の発現時間である投与後 2～4 時間における PT（Neoplastin®試薬）は、15mg 1 日 2 回投与時で 16～33 秒、20mg 1 日 1 回投与時で 15～30 秒であった（いずれも 5～95%値）。

トラフにおける PT は、15mg 1 日 2 回投与時（投与後 8～16 時間）で 14～25 秒、20mg 1 日 1 回投与時（投与後 18～30 時間）で 13～21 秒であった（いずれも 5～95%値）。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として本剤が投与された NVAf 患者では、最大作用の発現時間である投与後 1～4 時間における PT（Neoplastin®試薬）は、本剤 20mg が 1

日 1 回投与された患者で 14~40 秒、本剤 15mg が 1 日 1 回投与された中等度腎障害患者で 10~50 秒（いずれも 5~95%値）であった。トラフ（投与後 16~36 時間）における PT は、本剤 20mg が 1 日 1 回投与された患者で 12~26 秒、本剤 15mg が 1 日 1 回投与された中等度腎障害患者で 12~26 秒であった（いずれも 5~95%値）。

aPTT 及び Hep Test®も本剤の投与により用量依存的に延長するが、薬力学的効果の評価に用いることは推奨されない。抗第Xa 因子活性もリバーロキサバンの影響を受けるが、標準化された較正法がない。本剤の投与期間中に、凝固パラメータに関するモニタリングは不要であるが、臨床症状が認められる場合には、上記の検査により止血の状態を評価することができる。

臨床的有効性及び安全性

NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

「NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関する臨床開発プログラムでは、二重盲検比較試験 ROCKET-AF 試験において本剤の有効性が検討され、14,264 例の被験者に対して本剤 20mg 1 日 1 回（ CL_{CR} 30~49mL/min の患者には 15mg 1 日 1 回）又はワルファリン（目標 PT-INR : 2.5、治療域 : 2.0~3.0）のいずれかが投与された。治験薬投与期間は最長 41 ヶ月であった（中央値 : 19 ヶ月）。被験者の 34.9%はアスピリンの投与を、11.4%はアミオダロン等の Class III の抗不整脈薬の投与を受けていた。

本剤は有効性主要評価項目とした、脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイントに関して、ワルファリンに対する本剤の非劣性が検証された。治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol 解析対象集団）においては、本剤群の 188 例（1.71/100 患者年）及びワルファリン群の 241 例（2.16/100 患者年）に脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現が認められた〔ハザード比 : 0.79（95%信頼区間 : 0.66~0.96）、 $p < 0.001$ （非劣性検証）、治験薬投与下〕。Intention-to-treat（ITT）解析対象集団においては、本剤群の 269 例（2.12/100 患者年）及びワルファリン群の 306 例（2.42/100 患者年）に脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現が認められた〔ハザード比 : 0.88（95%信頼区間 : 0.74~1.03）、 $p < 0.001$ （非劣性検証）、 $p = 0.117$ （優越性検証）〕。ITT 解析対象集団に対して階層的に検定された副次的評価項目に関する成績を、[表 3](#) に示す。

ワルファリン群の被験者においては、PT-INR 値が治療域（2.0~3.0）に入っていた期間割合（TTR）は 55%であった（中央値 : 59%、25~75%値 : 43~71%）。本剤の有効性に関して、治験参加施設を TTR の四分位値ごとに分けた評価では、施設 TTR の水準による差は認められず（交互作用 : $p = 0.74$ ）、TTR 上位 25%の施設に限定した評価における本剤群のワルファリン群に対するハザード比は 0.74（95%信頼区間 : 0.49~1.12）であった。

安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事

象」の複合エンドポイント)の発現率は両群で同様であった(表4)。

表3 第三相ROCKET-AF試験における有効性の成績

対象患者	非弁膜症性心房細動患者 (ITT解析対象集団)		
	Xarelto 20mg 1日1回経口投与 (中等度腎障害の患者に は15mg 1日1回投与) 発現率 (/100患者年)	Warfarin 目標PT-INRを2.5(治 療域2.0~3.0)として 用量調節 発現率 (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間) p値
脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74~1.03) 0.117
脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症又は心血管死	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84~1.05) 0.265
脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83~1.03) 0.158
脳卒中	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76~1.07) 0.221
非中枢神経系全身性塞栓症	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42~1.32) 0.308
心筋梗塞	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72~1.16) 0.464

表 4 第三相 ROCKET-AF 試験における安全性の成績

対象患者	非弁膜症性心房細動患者 ^{a)}		
	Xarelto 20mg 1日1回経口投与 (中等度腎障害の患者に は15mg 1日1回投与) 発現率 (/100患者年)	Warfarin 目標 PT-INR を 2.5 (治 療域 2.0~3.0) として 用量調節 発現率 (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値
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	1475 (14.91)	1449 (14.52)	1.03 (0.96~1.11) 0.442
重大な出血	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90~1.20) 0.576
死因となった出血 *	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31~0.79) 0.003
重要な臓器における 出血 *	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53~0.91) 0.007
頭蓋内出血*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47~0.93) 0.019
2g/dL 以上のヘモグロビン 量の低下を伴う出血 *	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03~1.44) 0.019
2 単位以上の輸血が必要 な出血 *	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01~1.55) 0.044
重大ではないが臨床的に問 題となる出血	1185 (11.80)	1151 (11.37)	1.04 (0.96~1.13) 0.345
全死亡	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70~1.02) 0.073

a) 安全性解析対象集団、治験薬投与下

* 名目上であるが、有意差あり。

DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制

「DVT の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制」に関する臨床プログラムでは、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-Extension 試験の 2 つの無作為化比較試験において、急性症候性 DVT と診断された 4,600 例を超える患者を対象に、本剤の有効性が検証された。投与期間は、2 試験合わせて最長 21 ヶ月間であった。

EINSTEIN-DVT 試験では、症候性 PE を伴わない急性 DVT 患者 3,449 例を対象に、投与期間は治験担当医師の判断に応じて 3、6 又は 12 ヶ月間として、DVT の治療並びに再発性 DVT 及び

PE の発症抑制に対する効果が検討された。本剤群では、15mg 1 日 2 回が急性 DVT 発症後に 3 週間投与された後に、20mg が 1 日 1 回投与された。

対照群では、エノキサパリンと VKA が PT-INR \geq 2.0 の治療域が達成されるまで、最低 5 日間併用投与された後に、VKA が、PT-INR の治療域を 2.0~3.0 とする用量調節のもと継続投与された。

一方、EINSTEIN-Extension 試験では、静脈血栓塞栓症 (VTE : DVT 又は PE のいずれか) 発症後 6 又は 12 ヶ月間の治療を受けた患者 1,197 例を対象に、本剤 20mg 1 日 1 回を治験担当医師の判断に基づき 6 又は 12 ヶ月間投与した場合の DVT 及び PE の再発抑制に対する効果がプラセボ比較により検討された。

これら 2 つの第Ⅲ相試験においては、有効性に関して、同じ主要評価項目及び副次的評価項目が事前に規定され、有効性主要評価項目は症候性再発性 VTE (再発性 DVT、致命的 PE 又は非致命的 PE の複合エンドポイント)、有効性副次的評価項目は再発性 DVT、非致命的 PE 又は全死亡の複合エンドポイントとされた。

EINSTEIN-DVT 試験 (表 5) では、有効性主要評価項目に関してエノキサパリン/VKA に対する本剤の非劣性が検証され [ハザード比 : 0.680 (95%信頼区間 : 0.443~1.042)、 $p < 0.0001$ (非劣性検証)、 $p = 0.076$ (優越性検証)]、事前に規定された総合有用性評価指標 (有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント) に関して本剤群における有意な発現率の低下が示された [ハザード比 : 0.67 (95%信頼区間 : 0.47~0.95)、 $p = 0.027$]。対照群の平均投与期間は 189 日間であり、PT-INR 値が治療域 (2.0~3.0) に入っていた期間割合 (TTR) は平均で 60.3%、投与期間が 3、6 及び 12 ヶ月間のサブグループにおいてそれぞれ 55.4%、60.1%及び 62.8%であった。治験参加施設を TTR の四分位値ごとに分けた評価では、対照群において、施設 TTR と再発性 VTE の発現頻度に明瞭な関係は認められなかった (交互作用 : $p = 0.932$)。TTR 上位 25%の施設に限定した評価における本剤群のワルファリン群に対するハザード比は 0.69 (95%信頼区間 : 0.35~1.35) であった。

安全性に関しては、主要評価項目 (「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント) 及び副次的評価項目の「重大な出血事象」のいずれの発現率も、両群間で同様であった。

EINSTEIN-Extension 試験 (表 6) では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のいずれについても本剤のプラセボに対する優越性が検証された。安全性主要評価項目とされた「重大な出血事象」の発現率は、本剤 20mg 群の方がプラセボ群よりも高かったが、統計学的に有意でなかった。副次的評価項目 (「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント) の発現率は、本剤 20mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。

EINSTEIN-DVT 及び-Extension の両試験では、中等度 (CL_{CR} 30~49mL/min) の腎障害のある患者に対しても、 $CL_{CR} \geq 50$ mL/min の患者と同じ用量である、初期3週間 (21日間) は15mg 1日2回、22日目以降は20mg 1日1回が投与されている。

表 5 第三相 EINSTEIN-DVT 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	症候性の急性 DVT 患者 (3,449 例)	
	Xarelto ^{a)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=1,731	エノキサパリン/VKA ^{b)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=1,718
用法・用量		
症候性再発性 VTE *	36 (2.1%)	51 (3.0%)
症候性再発性 PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
症候性再発性 DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (0.1%)	0
致命的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	4 (0.2%)	6 (0.3%)
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%)
重大な出血	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) リバーロキサバン 15mg 1日2回3週間投与後に、20mg 1日1回継続投与

b) エノキサパリン最低5日間投与後 VKA 投与

* $p < 0.0001$ (非劣性検証)、ハザード比: 0.680 (95%信頼区間 0.443~1.042)、 $p=0.076$ (優越性検証)

表 6 第三相 EINSTEIN-Extension 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	VTE の治療及び再発抑制のために継続治療中の患者 (1,197 例)	
	Xarelto ^{a)} 6 又は 12 ヶ月間投与 N=602	プラセボ 6 又は 12 ヶ月間投与 N=594
用法・用量		
症候性再発性 VTE *	8 (1.3%)	42 (7.1%)
症候性再発性 PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
症候性再発性 DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
致命的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)
重大な出血	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%)

a) リバーロキサバン 20mg 1日1回投与

* $p < 0.0001$ (優越性検証)、ハザード比: 0.185 (95%信頼区間: 0.087~0.393)

小児適応

欧州医薬品庁（EMA）は、本剤の血栓塞栓性イベントの治療適応に関して、小児における試験成績の提出義務に対して猶予を与えている。また、EMA は、血栓塞栓性イベントの抑制の適応症に関して、小児における試験成績の提出を求めないことにしている（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

5.2 薬物動態

吸収

本剤の吸収は速やかで、投与 2～4 時間後に最高血中濃度（ C_{max} ）に到達する。

本剤 10mg 錠経口投与時において、食事の有無にかかわらず、バイオアベイラビリティは高く（80～100%）、吸収はほぼ完全であった。食物の摂取は、本剤 10mg 錠経口投与時の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさない。

本剤 20mg 錠の絶食下経口投与時においては、吸収の低下により、バイオアベイラビリティは 66%まで低下したが、20mg の食後投与時の AUC は、絶食下投与時に比べて 39%上昇し、ほぼ完全な吸収と高いバイオアベイラビリティが示された。本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は、食後に服用させること（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

本剤の絶食下経口投与時における薬物動態は、15mg 1 日 1 回の用量まで、概ね線形性を示す。食後投与では、本剤 10mg 錠、15mg 錠、20mg 錠の間には用量比例性が認められる。より高い用量での本剤投与時には、溶解量に限りがあるため、用量の増加に伴い、バイオアベイラビリティ/吸収率の低下が認められる。

リバーロキサバンの薬物動態には中等度の変動があり、個体間変動（CV%）は 30～40%であった。

分布

ヒト血漿でのたん白結合率は約 92～95%と高く、主にアルブミンと結合する。分布容積（ V_{ss} ）は約 50L であり、中等度である。

代謝及び排泄

リバーロキサバンの投与量の約 2/3 は代謝を受け、その半量ずつが尿中及び糞中に排泄される。投与量の約 1/3 は未変化体のまま、主として能動分泌により腎排泄される。

リバーロキサバンは、CYP 3A4 及び CYP 2J2、並びにチトクローム P450 が関与しない経路により代謝され、主要な生体内変換はモルホリノン環の酸化分解及びアミド結合の加水分解で

ある。In vitro 試験では、リバーロキサバンが輸送体たん白である P-gp 及び BCRP（乳癌耐性たん白）の基質であることが示されている。

本剤経口投与後のヒト血漿中における主要な成分は、未変化体であり、主要代謝物及び活性代謝物は存在しない。全身クリアランスは約 10L/h であり、本剤は低クリアランス薬に分類される。1mg 静脈内投与後の消失半減期は約 4.5 時間である。本剤経口投与後では、消失は吸収速度に制限され、本剤の終末相における消失半減期は、若年健康成人で 5～9 時間、高齢者で 11～13 時間であった。

特殊集団

性別

薬物動態及び薬力学的効果に臨床的に問題となる性差は認められていない。

高齢者

高齢者では、主に（見かけの）全身クリアランス及び腎クリアランスの低下に起因して、非高齢者よりも本剤投与時の血漿中濃度が上昇し、AUC は約 1.5 倍高かった。用量調節は不要である。

体重

本剤経口投与時の血漿中濃度に対する体重の影響は、低体重 (<50kg) 又は高体重 (>120kg) の被験者においてもわずかである (25%未満)。用量調節は不要である。

人種差

薬物動態及び薬力学的効果に関して、白人、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、日本人又は中国人の間で、臨床的に問題となる人種差は認められなかった。

肝障害

軽度の肝障害のある肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 A) では、本剤の薬物動態の変化はごく軽微で (AUC は 1.2 倍上昇)、対照群とした健康被験者と比較してほぼ同様であった。中等度の肝障害のある肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 B) では、健康被験者と比較して AUC は 2.3 倍の有意な上昇を示し、非結合型の AUC は 2.6 倍に上昇した。これらの患者では、中等度の腎障害のある患者と同様に本剤の腎排泄も低下していた。重度の肝障害患者における臨床データはない。

中等度の肝障害のある患者では、健康被験者と比較して、第 Xa 因子活性の阻害率は 2.6 倍に増加、PT も 2.1 倍に延長した。中等度の肝障害のある患者はリバーロキサバンに対する感受性が高く、曝露量と PT の間に急峻な PK/PD 関係がみられる。

Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者には本剤は禁忌である。（「4.3 禁忌」の項参照）。

腎障害

リバーロキサバンの曝露量は、クレアチニクリアランスを指標とした腎機能の低下に伴って上昇する。軽度 (CL_{CR} 50~80mL/min)、中等度 (CL_{CR} 30~49mL/min) 及び重度 (CL_{CR} 15~29mL/min) の腎障害のある患者では、健康被験者と比較して、本剤の血漿中濃度 (AUC) はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。この曝露量の増加に伴い、本剤の薬力学的効果もさらに増強される。軽度、中等度及び重度の腎障害のある患者では、第 Xa 因子活性の阻害率は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、PT もそれぞれ 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。 $CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ の患者における臨床データはない。

血漿中蛋白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

$CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ の患者には、本剤の使用は推奨されない。 CL_{CR} が 15~29mL/min の重度の腎障害患者には、本剤を慎重に投与すること（「4.4 特別な警告及び使用上の注意」の項参照）。

患者における薬物動態データ

急性 DVT の治療のために本剤 20mg 1 日 1 回投与を受けた患者におけるリバーロキサバンの血漿中濃度〔幾何平均値 (90%推定区間)〕は、投与後 2~4 時間経過した後で 215 $\mu\text{g/L}$ (最高血漿中濃度：22~535 $\mu\text{g/L}$)、投与後約 24 時間経過した後 (次回の投与前) で 32 $\mu\text{g/L}$ (血漿中濃度のトラフ値：6~239 $\mu\text{g/L}$) であった。

薬物動態と薬力学的効果の関係

本剤投与時の薬物動態/薬力学的効果 (PK/PD) に関しては、広範な用量範囲 (5~30mg 1 日 2 回投与) において、リバーロキサバンの血漿中濃度と幾つかの PD パラメータ (第 Xa 因子活性阻害、PT、aPTT、Hep Test[®]) との関係について検討されている。血漿中濃度と第 Xa 因子活性の関係は、 E_{max} モデルにより説明可能であり、PT との関係は線形回帰モデル (linear intercept model) によく適合する。血漿中濃度と PT の関係の傾きは測定試薬に応じて異なるが、Neoplastin[®] 試薬を用いた PT の場合は、ベースラインの PT は約 13 秒で、傾きは 3~4 秒/ (100 $\mu\text{g/L}$) であった。第 II 相及び第 III 相試験における PK/PD 解析の成績と健康被験者における成績との間には一貫性が認められた。

小児

18 歳未満の患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

5.3 非臨床安全性

安全性薬理、単回投与毒性、遺伝毒性、光毒性、がん原性及び生殖毒性に関する通常の安全性試験において、ヒトへの使用に対して問題となる所見は認められていない。

反復投与毒性試験で認められた影響は主に、本剤の過度の薬理作用によるものであった。ラットでは、血漿中 IgG 及び IgA の上昇が臨床的に関連性のある曝露量で認められた。

雌雄ラットの受（授）胎能に及ぼす影響は認められていない。本剤の過度の薬理作用のあらわれと解釈される生殖毒性所見（出血性合併症等）が報告されている。胚・胎児毒性（着床後死亡数、骨化の遅延又は進行、肝臓の多発性淡色斑）、総奇形発生頻度の増加、及び胎盤変化が臨床的に関連性のある曝露量で認められた。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、母体毒性の認められる用量で出生児の生存率減少が認められた。

6. 製剤

6.1 添加物

添加物

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 5cP、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

フィルムコーティング

三二酸化鉄、ヒプロメロース15cP、マクロゴール3350（日局マクロゴール4000）、酸化チタン

6.2 配合禁忌

該当するものは知られていない。

6.3 使用期限

3年間

6.4 貯法等に関する使用上の注意

本剤には、温度、湿度又は光等の保存条件に関わる特別な制限はない。

6.5 容器の性質及び内容

PTP包装：	15mg錠：	14、28、42又は98錠/箱
	20mg錠：	14、28又は98錠/箱

一錠ずつのミシン目入りPTP包装： 10錠/箱、又は100錠/箱

ただし、すべての包装が、市場に供給されない可能性がある。

6.6 適用上の注意

該当なし

7. 医薬品市販承認取得者

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germany

以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XARELTO® (rivaroxaban) safely and effectively. See full prescribing information for XARELTO.

XARELTO (rivaroxaban) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

WARNINGS: (A) DISCONTINUING XARELTO IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION INCREASES RISK OF STROKE, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA
See full prescribing information for complete boxed warning

A. DISCONTINUING XARELTO IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Discontinuing XARELTO places patients at an increased risk of thrombotic events. If anticoagulation with XARELTO must be discontinued for a reason other than pathological bleeding, consider administering another anticoagulant (2.1, 5.1, 14.1).

B. SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with XARELTO who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis (5.2, 5.3, 6.2).

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment. If neurological compromise is noted, urgent treatment is necessary (5.3).

Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis (5.3).

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	11/2011
Indications and Usage (1.1)	11/2011
Dosage and Administration (2.1, 2.3)	11/2011
Contraindications (4)	11/2011
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.5)	11/2011

INDICATIONS AND USAGE

XARELTO is a factor Xa inhibitor indicated:

- to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (1.1)
- for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE) in patients undergoing knee or hip replacement surgery (1.2)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: (A) DISCONTINUING XARELTO IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION INCREASES RISK OF STROKE, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 2.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis
- 2.3 General Dosing Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Risk of Stroke After Discontinuation in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 5.2 Risk of Bleeding
- 5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture
- 5.4 Risk of Pregnancy Related Hemorrhage
- 5.5 Severe Hypersensitivity Reactions

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Nonvalvular Atrial Fibrillation:

- For patients with CrCl >50 mL/min: 20 mg orally, once daily with the evening meal (2.1)
 - For patients with CrCl 15 - 50 mL/min: 15 mg orally, once daily with the evening meal (2.1)
 - Avoid use in patients with CrCl <15 mL/min (2.3)
- #### Prophylaxis of DVT:
- 10 mg orally, once daily with or without food (2.2)
- #### Hepatic impairment (for nonvalvular AF and prophylaxis of DVT indications):
- Avoid use in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any degree of hepatic disease associated with coagulopathy (2.3, 8.8).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 10 mg, 15 mg, and 20 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding (4)
- Severe hypersensitivity reaction to XARELTO (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Risk of bleeding: XARELTO can cause serious and fatal bleeding. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.2)
- Pregnancy related hemorrhage: Use XARELTO with caution in pregnant women due to the potential for obstetric hemorrhage and/or emergent delivery. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction (>5%) was bleeding. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors and inducers: Avoid concomitant use (7.1, 7.2)
- Prophylaxis of DVT:
 - Anticoagulants: Avoid concomitant use (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: discontinue drug or discontinue nursing (8.3)
- Renal impairment:
 - Prophylaxis of DVT: Avoid use in patients with severe impairment (CrCl <30 mL/min). Use with caution in moderate impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2011

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems
- 7.2 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems
- 7.3 Anticoagulants
- 7.4 NSAIDs/Aspirin
- 7.5 Clopidogrel
- 7.6 Drug-Disease Interactions with Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Females of Reproductive Potential
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 QT/QTc Prolongation

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 14.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Instructions for Patient Use
- 17.2 Bleeding Risks
- 17.3 Invasive or Surgical Procedures
- 17.4 Concomitant Medication and Herbs
- 17.5 Pregnancy and Pregnancy-Related Hemorrhage
- 17.6 Nursing
- 17.7 Females of Reproductive Potential

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNINGS: (A) DISCONTINUING XARELTO IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION INCREASES RISK OF STROKE, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

A. DISCONTINUING XARELTO IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Discontinuing XARELTO places patients at an increased risk of thrombotic events. An increased rate of stroke was observed following XARELTO discontinuation in clinical trials in atrial fibrillation patients. If anticoagulation with XARELTO must be discontinued for a reason other than pathological bleeding, consider administering another anticoagulant [see *Dosage and Administration (2.1)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Clinical Studies (14.1)*].

B. SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with XARELTO who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:

- use of indwelling epidural catheters
- concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, other anticoagulants
- a history of traumatic or repeated epidural or spinal punctures
- a history of spinal deformity or spinal surgery

[see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3)* and *Adverse Reactions (6.2)*].

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment. If neurological compromise is noted, urgent treatment is necessary [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

XARELTO (rivaroxaban) is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

There are limited data on the relative effectiveness of XARELTO and warfarin in reducing the risk of stroke and systemic embolism when warfarin therapy is well-controlled [see *Clinical Studies (14.1)*].

1.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

XARELTO (rivaroxaban) is indicated for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), which may lead to pulmonary embolism (PE) in patients undergoing knee or hip replacement surgery.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Nonvalvular Atrial Fibrillation

For patients with creatinine clearance (CrCl) >50 mL/min, the recommended dose of XARELTO is 20 mg taken orally once daily with the evening meal. For patients with CrCl 15 to 50 mL/min, the recommended dose is 15 mg once daily with the evening meal [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Switching from or to Warfarin - When switching patients from warfarin to XARELTO, discontinue warfarin and start XARELTO as soon as the International Normalized Ratio (INR) is below 3.0 to avoid periods of inadequate anticoagulation.

No clinical trial data are available to guide converting patients from XARELTO to warfarin. XARELTO affects INR, so INR measurements made during co-administration with warfarin may not be useful for determining the appropriate dose of warfarin. One approach is to discontinue XARELTO and begin both a parenteral anticoagulant and warfarin at the time the next dose of XARELTO would have been taken.

Switching from or to Anticoagulants other than Warfarin - For patients currently receiving an anticoagulant other than warfarin, start XARELTO 0 to 2 hours prior to the next scheduled evening administration of the drug (e.g., low molecular weight heparin or non-warfarin oral anticoagulant) and omit administration of the other anticoagulant. For unfractionated heparin being administered by continuous infusion, stop the infusion and start XARELTO at the same time.

For patients currently taking XARELTO and transitioning to an anticoagulant with rapid onset, discontinue XARELTO and give the first dose of the other anticoagulant (oral or parenteral) at the time that the next XARELTO dose would have been taken [see *Drug Interactions (7.3)*].

2.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

The recommended dose of XARELTO is 10 mg taken orally once daily with or without food. The initial dose should be taken at least 6 to 10 hours after surgery once hemostasis has been established.

- For patients undergoing hip replacement surgery, treatment duration of 35 days is recommended.

- For patients undergoing knee replacement surgery, treatment duration of 12 days is recommended.

2.3 General Dosing Instructions

Hepatic Impairment

No clinical data are available for patients with severe hepatic impairment. Avoid use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy [see *Use in Specific Populations (8.8)*].

Renal Impairment

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <15 mL/min. Periodically assess renal function as clinically indicated (i.e., more frequently in situations in which renal function may decline) and adjust therapy accordingly. Discontinue XARELTO in patients who develop acute renal failure while on XARELTO [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

Avoid the use of XARELTO in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) due to an expected increase in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects in this patient population. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to 50 mL/min). Patients who develop acute renal failure while on XARELTO should discontinue the treatment [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Surgery and Intervention

If anticoagulation must be discontinued to reduce the risk of bleeding with surgical or other procedures, XARELTO should be stopped at least 24 hours before the procedure. In deciding whether a procedure should be delayed until 24 hours after the last dose of XARELTO, the increased risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention. XARELTO should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established. If oral medication cannot be taken after surgical intervention, consider administering a parenteral anticoagulant.

Missed Dose

If a dose of XARELTO is not taken at the scheduled time, administer the dose as soon as possible on the same day.

Use with P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors or Inducers

Avoid concomitant use of XARELTO with combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, indinavir/ritonavir, and conivaptan) [see *Drug Interactions (7.1)*].

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are combined P-gp and strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort) [see *Drug Interactions (7.2)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 10 mg tablets: Round, light red, biconvex and film-coated with a triangle pointing down above a "10" marked on one side and "Xa" on the other side
- 15 mg tablets: Round, red, biconvex, and film-coated with a triangle pointing down above a "15" marked on one side and "Xa" on the other side
- 20 mg tablets: Triangle-shaped, dark red, and film-coated with a triangle pointing down above a "20" marked on one side and "Xa" on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

XARELTO is contraindicated in patients with:

- active pathological bleeding [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- severe hypersensitivity reaction to XARELTO [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Stroke after Discontinuation in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Discontinuing XARELTO in the absence of adequate alternative anticoagulation increases the risk of thrombotic events. An increased rate of stroke was observed during the transition from XARELTO to warfarin in clinical trials in atrial fibrillation patients. If XARELTO must be discontinued for a reason other than pathological bleeding, consider administering another anticoagulant [see *Dosage and Administration (2.1)* and *Clinical Studies (14.1)*].

5.2 Risk of Bleeding

XARELTO increases the risk of bleeding and can cause serious or fatal bleeding. In deciding whether to prescribe XARELTO to patients at increased risk of bleeding, the risk of thrombotic events should be weighed against the risk of bleeding.

Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss. Discontinue XARELTO in patients with active pathological hemorrhage.

A specific antidote for rivaroxaban is not available. Because of high plasma protein binding, rivaroxaban is not expected to be dialyzable [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is no experience with antifibrinolytic agents (tranexamic acid, aminocaproic acid) in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with systemic hemostatics (desmopressin and aprotinin) in individuals receiving rivaroxaban. Use of procoagulant reversal agents such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC), or recombinant factor VIIa (rFVIIa) may be considered, but has not been evaluated in clinical trials.

Concomitant use of drugs affecting hemostasis increases the risk of bleeding. These include aspirin, P2Y₁₂ platelet inhibitors, other antithrombotic agents, fibrinolytic therapy, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [see *Drug Interactions (7.3), (7.4), (7.5)*].

Concomitant use of drugs that are combined P-gp and CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole and ritonavir) increases rivaroxaban exposure and may increase bleeding risk [see *Drug Interactions (7.1)*].

5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture

When neuraxial anesthesia (spinal/epidural anesthesia) or spinal puncture is employed, patients treated with anticoagulant agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal hematoma which can result in long-term or permanent paralysis [see *Boxed Warning*].

An epidural catheter should not be removed earlier than 18 hours after the last administration of XARELTO. The next XARELTO dose is not to be administered earlier than 6 hours after the removal of the catheter. If traumatic puncture occurs, the administration of XARELTO is to be delayed for 24 hours.

5.4 Risk of Pregnancy Related Hemorrhage

XARELTO should be used with caution in pregnant women and only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus. XARELTO dosing in pregnancy has not been studied. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be monitored with standard laboratory testing nor readily reversed. Promptly evaluate any signs or symptoms suggesting blood loss (e.g., a drop in hemoglobin and/or hematocrit, hypotension, or fetal distress).

5.5 Severe Hypersensitivity Reactions

There were postmarketing cases of anaphylaxis in patients treated with XARELTO to reduce the risk of DVT. Patients who have a history of a severe hypersensitivity reaction to XARELTO should not receive XARELTO [*see Adverse Reactions (6.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

During clinical development for the approved indications, 11598 patients were exposed to XARELTO. These included 7111 patients who received XARELTO 15 mg or 20 mg orally once daily for a mean of 19 months (5558 for 12 months and 2512 for 24 months) to reduce the risk of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) and 4487 patients who received XARELTO 10 mg orally once daily for prophylaxis of DVT following hip or knee replacement surgery (RECORD 1-3).

Hemorrhage

The most common adverse reactions with XARELTO were bleeding complications [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Nonvalvular Atrial Fibrillation

In the ROCKET AF trial, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 4.3% for XARELTO vs. 3.1% for warfarin. The incidence of discontinuations for non-bleeding adverse events was similar in both treatment groups.

Table 1 shows the number of patients experiencing various types of bleeding events in the ROCKET AF study.

Table 1: Bleeding Events in ROCKET AF*

Parameter	XARELTO N = 7111 n (%)	Event Rate (per 100 Pt-yrs)	Warfarin N = 7125 n (%)	Event Rate (per 100 Pt-yrs)
Major bleeding [†]	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.5
Bleeding into a critical organ [‡]	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5
Bleeding resulting in transfusion of ≥ 2 units of whole blood or packed red blood cells	183 (2.6)	1.7	149 (2.1)	1.3
Gastrointestinal bleeding	221 (3.1)	2.0	140 (2.0)	1.2

* For all sub-types of major bleeding, single events may be represented in more than one row, and individual patients may have more than one event.

[†] Defined as clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of ≥ 2 g/dL, transfusion of ≥ 2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome. Hemorrhagic strokes are counted as both bleeding and efficacy events. Major bleeding rates excluding strokes are 3.3 per 100 Pt-yrs for XARELTO vs. 2.9 per 100 Pt-yrs for warfarin.

[‡] The majority of the events were intracranial, and also included intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, or retroperitoneal.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

In the RECORD clinical trials, the overall incidence rate of adverse reactions leading to permanent treatment discontinuation was 3.7% with XARELTO.

The mean duration of XARELTO treatment was 11.9 days in the total knee replacement study and 33.4 days in the total hip replacement studies. Overall, in the RECORD program, the mean age of the patients studied in the XARELTO group was 64 years, 59% were female and 82% were Caucasian. Twenty-seven percent (1206) of patients underwent knee replacement surgery and 73% (3281) underwent hip replacement surgery.

The rates of major bleeding events and any bleeding events observed in patients in the RECORD clinical trials are shown in Table 2.

Table 2: Bleeding Events* in Patients Undergoing Hip or Knee Replacement Surgeries (RECORD 1-3)

	XARELTO 10 mg	Enoxaparin[†]
Total treated patients	N = 4487	N = 4524
	n (%)	n (%)
Major bleeding event	14 (0.3)	9 (0.2)
Fatal bleeding	1 (<0.1)	0
Bleeding into a critical organ	2 (<0.1)	3 (0.1)
Bleeding that required re-operation	7 (0.2)	5 (0.1)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	4 (0.1)	1 (<0.1)
Any bleeding event [‡]	261 (5.8)	251 (5.6)
Hip Surgery Studies	N = 3281	N = 3298
	n (%)	n (%)
Major bleeding event	7 (0.2)	3 (0.1)
Fatal bleeding	1 (<0.1)	0
Bleeding into a critical organ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Bleeding that required re-operation	2 (0.1)	1 (<0.1)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	3 (0.1)	1 (<0.1)
Any bleeding event [‡]	201 (6.1)	191 (5.8)
Knee Surgery Study	N = 1206	N = 1226
	n (%)	n (%)
Major bleeding event	7 (0.6)	6 (0.5)
Fatal bleeding	0	0
Bleeding into a critical organ	1 (0.1)	2 (0.2)
Bleeding that required re-operation	5 (0.4)	4 (0.3)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	1 (0.1)	0
Any bleeding event [‡]	60 (5.0)	60 (4.9)

* Bleeding events occurring any time following the first dose of double-blind study medication (which may have been prior to administration of active drug) until two days after the last dose of double-blind study medication. Patients may have more than one event.

[†] Includes the placebo-controlled period for RECORD 2, enoxaparin dosing was 40 mg once daily (RECORD 1-3)

[‡] Includes major bleeding events

Following XARELTO treatment, the majority of major bleeding complications ($\geq 60\%$) occurred during the first week after surgery.

Other Adverse Reactions

Non-hemorrhagic adverse drug reactions (ADRs) reported in $\geq 1\%$ of XARELTO-treated patients are shown in Table 3.

Table 3: Other Adverse Drug Reactions* Reported by ≥1% of XARELTO-Treated Patients in RECORD 1-3 Studies

System/Organ Class Adverse Reaction	XARELTO 10 mg (N = 4487) n (%)	Enoxaparin [†] (N = 4524) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Wound secretion	125 (2.8)	89 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Pain in extremity	74 (1.7)	55 (1.2)
Muscle spasm	52 (1.2)	32 (0.7)
Nervous system disorders		
Syncope	55 (1.2)	32 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	96 (2.1)	79 (1.8)
Blister	63 (1.4)	40 (0.9)

* ADR occurring any time following the first dose of double-blind medication, which may have been prior to administration of active drug, until two days after the last dose of double-blind study medication.

† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2, enoxaparin dosing was 40 mg once daily (RECORD 1-3)

Other clinical trial experience: In an investigational study of acute medically ill patients being treated with XARELTO 10 mg tablets, cases of pulmonary hemorrhage and pulmonary hemorrhage with bronchiectasis were observed.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of rivaroxaban. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: agranulocytosis

Gastrointestinal disorders: retroperitoneal hemorrhage

Hepatobiliary disorders: jaundice, cholestasis, cytolytic hepatitis

Immune system disorders: hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock

Nervous system disorders: cerebral hemorrhage, subdural hematoma, epidural hematoma, hemiparesis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

Rivaroxaban is a substrate of CYP3A4/5, CYP2J2, and the P-gp and ATP-binding cassette G2 (ABCG2) transporters. Inhibitors and inducers of these CYP450 enzymes or transporters (e.g., P-gp) may result in changes in rivaroxaban exposure.

7.1 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems

In drug interaction studies evaluating the concomitant use with drugs that are combined P-gp and CYP3A4 inhibitors, increases in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects (i.e., factor Xa inhibition and PT prolongation) were observed. Significant increases in rivaroxaban exposure may increase bleeding risk.

- *Ketoconazole (combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor)*: Steady-state rivaroxaban AUC and C_{\max} increased by 160% and 70%, respectively. Similar increases in pharmacodynamic effects were also observed.
- *Ritonavir (combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor)*: Single-dose rivaroxaban AUC and C_{\max} increased by 150% and 60%, respectively. Similar increases in pharmacodynamic effects were also observed.
- *Clarithromycin (combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitor)*: Single-dose rivaroxaban AUC and C_{\max} increased by 50% and 40%, respectively. The smaller increases in exposure observed for clarithromycin compared to ketoconazole or ritonavir may be due to the relative difference in P-gp inhibition.
- *Erythromycin (combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitor)*: Both the single-dose rivaroxaban AUC and C_{\max} increased by 30%.
- *Fluconazole (moderate CYP3A4 inhibitor)*: Single-dose rivaroxaban AUC and C_{\max} increased by 40% and 30%, respectively.

Avoid concomitant administration of XARELTO with combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, indinavir/ritonavir, and conivaptan), which cause significant increases in rivaroxaban exposure that may increase bleeding risk.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

When clinical data suggest a change in exposure is unlikely to affect bleeding risk (e.g., clarithromycin, erythromycin), no precautions are necessary during coadministration with drugs that are combined P-gp and CYP3A4 inhibitors.

7.2 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems

In a drug interaction study, co-administration of XARELTO (20 mg single dose with food) with a drug that is a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer (rifampicin titrated up to 600 mg once daily) led to an approximate decrease of 50% and 22% in AUC and C_{max} , respectively. Similar decreases in pharmacodynamic effects were also observed. These decreases in exposure to rivaroxaban may decrease efficacy.

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are combined P-gp and strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort).

7.3 Anticoagulants

In a drug interaction study, single doses of enoxaparin (40 mg subcutaneous) and XARELTO (10 mg) given concomitantly resulted in an additive effect on anti-factor Xa activity. Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban. In another study, single doses of warfarin (15 mg) and XARELTO (5 mg) resulted in an additive effect on factor Xa inhibition and PT. Warfarin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

Avoid concurrent use of XARELTO with other anticoagulants due to the increased bleeding risk. Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

7.4 NSAIDs/Aspirin

In ROCKET AF, concomitant aspirin use (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) during the double-blind phase was identified as an independent risk factor for major bleeding. NSAIDs are known to increase bleeding, and bleeding risk may be increased when NSAIDs are used concomitantly with XARELTO. In a single-dose drug interaction study there were no pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions observed after concomitant administration of naproxen or aspirin (acetylsalicylic acid) with XARELTO.

Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss if patients are treated concomitantly with aspirin, other platelet aggregation inhibitors, or NSAIDs [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

7.5 Clopidogrel

In two drug interaction studies where clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg daily maintenance dose) and XARELTO (15 mg single dose) were co-administered in healthy subjects, an increase in bleeding time to 45 minutes was observed in approximately 45% and 30% of subjects in these studies, respectively. The change in bleeding time was approximately twice the maximum increase seen with either drug alone. There was no change in the pharmacokinetics of either drug.

Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss if patients are treated concomitantly with clopidogrel [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

7.6 Drug-Disease Interactions with Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A4 Enzymes and Drug Transport Systems

Based on simulated pharmacokinetic data, patients with renal impairment receiving full dose XARELTO in combination with drugs classified as combined P-gp and weak or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amiodarone, diltiazem, verapamil, quinidine, ranolazine, dronedarone, felodipine, erythromycin, and azithromycin) may have significant increases in exposure compared with patients with normal renal function and no inhibitor use, since both pathways of rivaroxaban elimination are affected.

While increases in rivaroxaban exposure can be expected under such conditions, results from an analysis in the ROCKET AF trial, which allowed concomitant use with combined P-gp and weak or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., amiodarone, diltiazem, verapamil, chloramphenicol, cimetidine, and erythromycin), did not show an increase in bleeding in patients with CrCl 30 to <50 mL/min [Hazard Ratio (95% CI): 1.05 (0.77, 1.42)]. XARELTO should be used in patients with CrCl 15 to 50 mL/min who are receiving concomitant combined P-gp and weak or moderate CYP3A4 inhibitors only if the potential benefit justifies the potential risk [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate or well-controlled studies of XARELTO in pregnant women, and dosing for pregnant women has not been established. Use XARELTO with caution in pregnant patients because of the potential for pregnancy related hemorrhage and/or emergent delivery with an anticoagulant that is not readily reversible. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be reliably monitored with standard laboratory testing. Animal reproduction studies showed no increased risk of structural malformations, but increased post-implantation pregnancy loss

occurred in rabbits. XARELTO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to mother and fetus [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Rivaroxaban crosses the placenta in animals. Animal reproduction studies have shown pronounced maternal hemorrhagic complications in rats and an increased incidence of post-implantation pregnancy loss in rabbits. 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. This dose corresponds to about 14 times the human exposure of unbound drug.

8.2 Labor and Delivery

Safety and effectiveness of XARELTO during labor and delivery have not been studied in clinical trials. However, in animal studies 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).

8.3 Nursing Mothers

It is not known if rivaroxaban is excreted in human milk. Rivaroxaban and/or its metabolites were excreted into the milk of rats. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from rivaroxaban, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue XARELTO, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in the RECORD 1-3 clinical studies evaluating XARELTO, about 54% were 65 years and over, while about 15% were >75 years. In ROCKET AF, approximately 77% were 65 years and over and about 38% were >75 years. In clinical trials the efficacy of XARELTO in the elderly (65 years or older) was similar to that seen in patients younger than 65 years. Both thrombotic and bleeding event rates were higher in these older patients, but the risk-benefit profile was favorable in all age groups [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*].

8.6 Females of Reproductive Potential

Females of reproductive potential requiring anticoagulation should discuss pregnancy planning with their physician.

8.7 Renal Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects [$\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$ ($n=8$)] and in subjects with varying degrees of renal impairment (see Table 4). Compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed.

Table 4: Percent Increase of Rivaroxaban PK and PD Parameters from Normal in Subjects with Renal Insufficiency from a Dedicated Renal Impairment Study

Parameter		Renal Impairment Class [CrCl (mL/min)]		
		Mild [50 to 79] N=8	Moderate [30 to 49] N=8	Severe [15 to 29] N=8
		Exposure	AUC	44
(% increase relative to normal)	C_{\max}	28	12	26
FXa Inhibition	AUC	50	86	100
(% increase relative to normal)	E_{\max}	9	10	12
PT Prolongation	AUC	33	116	144
(% increase relative to normal)	E_{\max}	4	17	20

PT = Prothrombin time; FXa = Coagulation factor Xa; AUC = Area under the concentration or effect curve; C_{\max} = maximum concentration; E_{\max} = maximum effect; and CrCl = creatinine clearance

Patients with renal impairment taking P-gp and weak to moderate CYP3A4 inhibitors may have significant increases in exposure which may increase bleeding risk [see *Drug Interactions (7.6)*].

Nonvalvular Atrial Fibrillation

In the ROCKET AF trial, patients with CrCl 30 to 50 mL/min were administered XARELTO 15 mg once daily resulting in serum concentrations of rivaroxaban and clinical outcomes similar to those in patients with better renal function administered XARELTO 20 mg once daily. Patients with CrCl 15 to 30 mL/min were not studied, but administration of XARELTO 15 mg once daily is also expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with normal renal function [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

The combined analysis of the RECORD 1-3 clinical efficacy studies did not show an increase in bleeding risk for patients with moderate renal impairment and reported a possible increase in total VTE in this population. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min). Avoid the use

of XARELTO in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) [see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.2)].

8.8 Hepatic Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects (n=16) and subjects with varying degrees of hepatic impairment (see Table 5). No patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) were studied. Compared to healthy subjects with normal liver function, significant increases in rivaroxaban exposure were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Increases in pharmacodynamic effects were also observed.

Table 5: Percent Increase of Rivaroxaban PK and PD Parameters from Normal in Subjects with Hepatic Insufficiency from a Dedicated Hepatic Impairment Study

Parameter	Hepatic Impairment Class (Child-Pugh Class)	
	Mild (Child-Pugh A) N=8	Moderate (Child-Pugh B) N=8
	Exposure	
AUC	15	127
(% increase relative to normal)		
C _{max}	0	27
FXa Inhibition		
AUC	8	159
(% increase relative to normal)		
E _{max}	0	24
PT Prolongation		
AUC	6	114
(% increase relative to normal)		
E _{max}	2	41

PT = Prothrombin time; FXa = Coagulation factor Xa; AUC = Area under the concentration or effect curve; C_{max} = maximum concentration; E_{max} = maximum effect

Avoid the use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy [see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.2)].

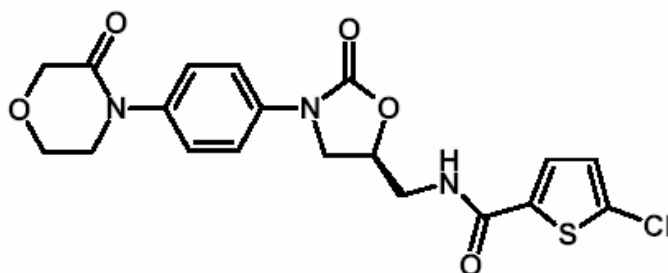
10 OVERDOSAGE

Overdose of XARELTO may lead to hemorrhage. A specific antidote for rivaroxaban is not available. Rivaroxaban systemic exposure is not further increased at single doses >50 mg due to limited absorption. Discontinue XARELTO and initiate appropriate therapy if bleeding complications associated with overdose occur. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of XARELTO overdose may be considered. Due to the high plasma protein binding, rivaroxaban is not expected to be dialyzable [see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)].

11 DESCRIPTION

Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, is the active ingredient in XARELTO Tablets with the chemical name 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-

yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide. The molecular formula of rivaroxaban is $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ and the molecular weight is 435.89. The structural formula is:



Rivaroxaban is a pure (*S*)-enantiomer. It is an odorless, non-hygroscopic, white to yellowish powder. Rivaroxaban is only slightly soluble in organic solvents (e.g., acetone, polyethylene glycol 400) and is practically insoluble in water and aqueous media.

Each XARELTO tablet contains 10 mg, 15 mg, or 20 mg of rivaroxaban. The inactive ingredients of XARELTO are: croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. Additionally, the proprietary film coating mixture used for XARELTO 10 mg tablets is Opadry[®] Pink and XARELTO 15 mg tablets is Opadry[®] Red, containing ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide, and for XARELTO 20 mg tablets is Opadry[®] II Dark Red, containing ferric oxide red, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

XARELTO is an orally bioavailable factor Xa inhibitor that selectively blocks the active site of factor Xa and does not require a cofactor (such as Anti-thrombin III) for activity. Activation of factor X to factor Xa (FXa) via the intrinsic and extrinsic pathways plays a central role in the cascade of blood coagulation.

12.2 Pharmacodynamics

Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans and the Neoplastin[®] prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest[®] are prolonged dose-dependently. Anti-factor Xa activity is also influenced by rivaroxaban.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The absolute bioavailability of rivaroxaban is dose-dependent. For the 10 mg dose, it is estimated to be 80% to 100% and is not affected by food. XARELTO 10 mg tablets can be taken with or without food [*see Dosage and Administration (2.2)*].

The absolute bioavailability of rivaroxaban at a dose of 20 mg in the fasted state is approximately 66%. Coadministration of XARELTO with food increases the bioavailability of the 20 mg dose (mean AUC and C_{max} increasing by 39% and 76% respectively with food). XARELTO 15 mg and 20 mg tablets should be taken with the evening meal [*see Dosage and Administration (2.1)*].

The maximum concentrations (C_{max}) of rivaroxaban appear 2 to 4 hours after tablet intake. The pharmacokinetics of rivaroxaban were not affected by drugs altering gastric pH. Coadministration of XARELTO (30 mg single dose) with the H_2 -receptor antagonist ranitidine (150 mg twice daily), the antacid aluminum hydroxide/magnesium hydroxide (10 mL) or XARELTO (20 mg single dose) with the PPI omeprazole (40 mg once daily) did not show an effect on the bioavailability and exposure of rivaroxaban.

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of drug release in the GI tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when drug is released in the distal small intestine, or ascending colon. Avoid administration of rivaroxaban via a method that could deposit drug directly into the proximal small intestine (e.g., feeding tube) which can result in reduced absorption and related drug exposure.

Distribution

Plasma protein binding of rivaroxaban in human plasma is approximately 92% to 95%, with albumin being the main binding component. The steady-state volume of distribution in healthy subjects is approximately 50 L.

Metabolism

Approximately 51% of an orally administered [^{14}C]-rivaroxaban dose was recovered as metabolites in urine (30%) and feces (21%). Oxidative degradation catalyzed by CYP3A4/5 and CYP2J2 and hydrolysis are the major sites of biotransformation. Unchanged rivaroxaban was the predominant moiety in plasma with no major or active circulating metabolites.

Excretion

Following oral administration of a [^{14}C]-rivaroxaban dose, 66% of the radioactive dose was recovered in urine (36% as unchanged drug) and 28% was recovered in feces (7% as unchanged

drug). Unchanged drug is excreted into urine, mainly via active tubular secretion and to a lesser extent via glomerular filtration (approximate 5:1 ratio). Rivaroxaban is a substrate of the efflux transporter proteins P-gp and ABCG2 (also abbreviated Bcrp). Rivaroxaban's affinity for influx transporter proteins is unknown.

Rivaroxaban is a low-clearance drug, with a systemic clearance of approximately 10 L/hr in healthy volunteers following intravenous administration. The terminal elimination half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years.

Specific Populations

Gender

Gender did not influence the pharmacokinetics or pharmacodynamics of XARELTO.

Race

Healthy Japanese subjects were found to have 20 to 40% on average, higher exposures compared to other ethnicities including Chinese. However, these differences in exposure are reduced when values are corrected for body weight.

Elderly

In clinical studies, elderly subjects exhibited higher rivaroxaban plasma concentrations than younger subjects with mean AUC values being approximately 50% higher, mainly due to reduced (apparent) total body and renal clearance. Age related changes in renal function may play a role in this age effect. The terminal elimination half-life is 11 to 13 hours in the elderly [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

Body Weight

Extremes in body weight (<50 kg or >120 kg) did not influence (less than 25%) rivaroxaban exposure.

Drug Interactions

In vitro studies indicate that rivaroxaban neither inhibits the major cytochrome P450 enzymes CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A4 nor induces CYP1A2, 2B6, 2C19, or 3A4.

In vitro data also indicates a low rivaroxaban inhibitory potential for P-gp and ABCG2 transporters.

In addition, there were no significant pharmacokinetic interactions observed in studies comparing concomitant rivaroxaban 20 mg and 7.5 mg single dose of midazolam (substrate of CYP3A4), 0.375 mg once-daily dose of digoxin (substrate of P-gp), or 20 mg once daily dose of atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) in healthy volunteers.

12.6 QT/QTc Prolongation

In a thorough QT study in healthy men and women aged 50 years and older, no QTc prolonging effects were observed for XARELTO (15 mg and 45 mg, single-dose).

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Rivaroxaban was not carcinogenic when administered by oral gavage to mice or rats for up to 2 years. The systemic exposures (AUCs) of unbound rivaroxaban in male and female mice at the highest dose tested (60 mg/kg/day) were 1- and 2-times, respectively, the human exposure of unbound drug at the human dose of 20 mg/day. Systemic exposures of unbound drug in male and female rats at the highest dose tested (60 mg/kg/day) were 2- and 4-times, respectively, the human exposure.

Rivaroxaban was not mutagenic in bacteria (Ames-Test) or clastogenic in V79 Chinese hamster lung cells *in vitro* or in the mouse micronucleus test *in vivo*.

No impairment of fertility was observed in male or female rats when given up to 200 mg/kg/day of rivaroxaban orally. This dose resulted in exposure levels, based on the unbound AUC, at least 13 times the exposure in humans given 20 mg rivaroxaban daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO was derived from ROCKET AF, a multinational, double-blind study comparing XARELTO (at a dose of 20 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl >50 mL/min and 15 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl 30 to <50 mL/min) to warfarin (titrated to INR 2.0 to 3.0) to reduce the risk of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). Patients had to have one or more of the following additional risk factors for stroke:

- a prior stroke (ischemic or unknown type), transient ischemic attack (TIA) or non-CNS systemic embolism, or
- 2 or more of the following risk factors:
 - age \geq 75 years,
 - hypertension,
 - heart failure or left ventricular ejection fraction \leq 35%, or
 - diabetes mellitus

ROCKET AF was a non-inferiority study designed to demonstrate that XARELTO preserved more than 50% of warfarin’s effect on stroke and non-CNS systemic embolism as established by previous placebo-controlled studies of warfarin in atrial fibrillation.

A total of 14264 patients were randomized and followed on study treatment for a median of 590 days. The mean age was 71 years and the mean CHADS₂ score was 3.5. The population was 60% male, 83% Caucasian, 13% Asian and 1.3% Black. There was a history of stroke, TIA, or non-CNS systemic embolism in 55% of patients, and 38% of patients had not taken a vitamin K antagonist (VKA) within 6 weeks at time of screening. Concomitant diseases of patients in this study included hypertension 91%, diabetes 40%, congestive heart failure 63%, and prior myocardial infarction 17%. At baseline, 37% of patients were on aspirin (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) and few patients were on clopidogrel. Patients were enrolled in Eastern Europe (39%); North America (19%); Asia, Australia, and New Zealand (15%); Western Europe (15%); and Latin America (13%). Patients randomized to warfarin had a mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 55%, lower during the first few months of the study.

In ROCKET AF, XARELTO was demonstrated non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of time to first occurrence of stroke (any type) or non-CNS systemic embolism [HR (95% CI): 0.88 (0.74, 1.03)], but superiority to warfarin was not demonstrated. There is insufficient experience to determine how XARELTO and warfarin compare when warfarin therapy is well-controlled.

Table 6 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

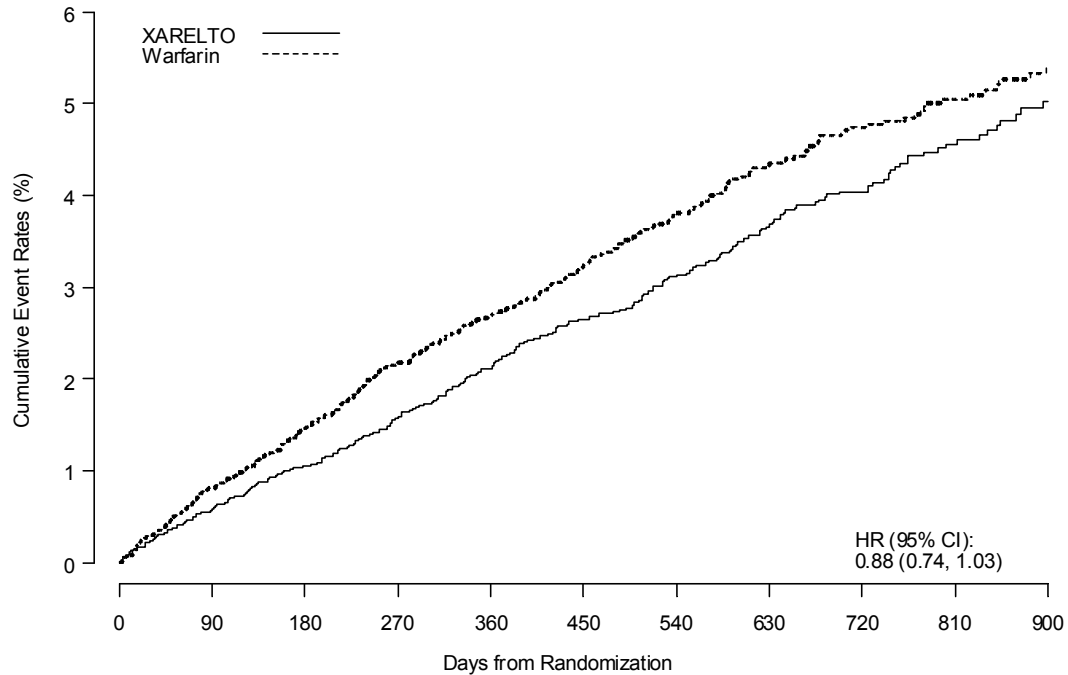
Table 6: Primary Composite Endpoint Results in ROCKET AF Study

Event	XARELTO		Warfarin		XARELTO vs. Warfarin
	N = 7081 n (%)	Event Rate (per 100 Pt- yrs)	N = 7090 n (%)	Event Rate (per 100 Pt- yrs)	Hazard Ratio (95% CI)
Primary Composite Endpoint*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Stroke	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
Hemorrhagic Stroke	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)	0.4	
Ischemic Stroke	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)	1.6	
Unknown Stroke Type	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)	0.1	
Non-CNS Systemic Embolism	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)	0.2	

* The primary endpoint was the time to first occurrence of stroke (any type) or non-CNS systemic embolism. Data are shown for all randomized patients followed to site notification that the study would end.

Figure 1 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary endpoint event in the two treatment arms.

Figure 1: Time to First Occurrence of Stroke (any type) or Non-CNS Systemic Embolism by Treatment Group



Number of Subjects at Risk:

XARELTO	7081	6927	6774	6620	6470	5580	4779	3820	2951	2058	1321
Warfarin	7090	6910	6755	6590	6440	5561	4756	3807	2944	2069	1319

The efficacy of XARELTO was generally consistent across major subgroups.

The protocol for ROCKET AF did not stipulate anticoagulation after study drug discontinuation, but warfarin patients who completed the study were generally maintained on warfarin. XARELTO patients were generally switched to warfarin without a period of co-administration of warfarin and XARELTO, so that they were not adequately anticoagulated after stopping XARELTO until attaining a therapeutic INR. During the 28 days following the end of the study, there were 22 strokes in the 4637 patients taking XARELTO vs. 6 in the 4691 patients taking warfarin.

Few patients in ROCKET AF underwent electrical cardioversion for atrial fibrillation. The utility of XARELTO for preventing post-cardioversion stroke and systemic embolism is unknown.

14.2 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis

XARELTO was studied in 9011 patients (4487 XARELTO-treated, 4524 enoxaparin-treated patients) in the RECORD 1, 2, and 3 studies.

The two randomized, double-blind, clinical studies (RECORD 1 and 2) in patients undergoing elective total hip replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily starting at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. In RECORD 1 and 2, a total of 6727 patients were randomized and 6579 received study drug. The mean age [\pm standard deviation (SD)] was 63 ± 12.2 (range 18 to 93) years with 49% of patients ≥ 65 years and 55% of patients were female. More than 82% of patients were White, 7% were Asian, and less than 2% were Black. The studies excluded patients undergoing staged bilateral total hip replacement, patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min, or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). In RECORD 1, the mean exposure duration (\pm SD) to active XARELTO and enoxaparin was 33.3 ± 7.0 and 33.6 ± 8.3 days, respectively. In RECORD 2, the mean exposure duration to active XARELTO and enoxaparin was 33.5 ± 6.9 and 12.4 ± 2.9 days, respectively. After Day 13, oral placebo was continued in the enoxaparin group for the remainder of the double-blind study duration. The efficacy data for RECORD 1 and 2 are provided in Table 7.

Table 7: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Hip Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

Treatment Dosage and Duration	RECORD 1			RECORD 2		
	XARELTO 10 mg once daily	Enoxaparin 40 mg once daily	RRR*, p-value	XARELTO 10 mg once daily	Enoxaparin† 40 mg once daily	RRR*, p-value
Number of Patients	N = 1513	N = 1473		N = 834	N = 835	
Total VTE	17 (1.1%)	57 (3.9%)	71% (95% CI: 50, 83), p<0.001	17 (2.0%)	70 (8.4%)	76% (95% CI: 59, 86), p<0.001
Components of Total VTE						
Proximal DVT	1 (0.1%)	31 (2.1%)		5 (0.6%)	40 (4.8%)	
Distal DVT	12 (0.8%)	26 (1.8%)		11 (1.3%)	43 (5.2%)	
Non-fatal PE	3 (0.2%)	1 (0.1%)		1 (0.1%)	4 (0.5%)	
Death (any cause)	4 (0.3%)	4 (0.3%)		2 (0.2%)	4 (0.5%)	
Number of Patients	N= 1600	N = 1587		N= 928	N = 929	
Major VTE‡	3 (0.2%)	33 (2.1%)	91% (95% CI: 71, 97), p<0.001	6 (0.7%)	45 (4.8%)	87% (95% CI: 69, 94), p<0.001
Number of Patients	N = 2103	N = 2119		N = 1178	N = 1179	
Symptomatic VTE	5 (0.2%)	11 (0.5%)		3 (0.3%)	15 (1.3%)	

* Relative Risk Reduction; CI=confidence interval

† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2

‡ Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

One randomized, double-blind, clinical study (RECORD 3) in patients undergoing elective total knee replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily started at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin. In RECORD 3, the enoxaparin regimen was 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. The mean age (\pm SD) of patients in the study was 68 ± 9.0 (range 28 to 91) years with 66% of patients ≥ 65 years. Sixty-eight percent (68%) of patients were female. Eighty-one percent (81%) of patients were White, less than 7% were Asian, and less than 2% were Black. The study excluded patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). The mean exposure duration (\pm SD) to active XARELTO and enoxaparin was 11.9 ± 2.3 and 12.5 ± 3.0 days, respectively. The efficacy data are provided in Table 8.

Table 8: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Knee Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

Treatment Dosage and Duration	RECORD 3		
	XARELTO 10 mg once daily	Enoxaparin 40 mg once daily	RRR*, p-value
Number of Patients	N = 813	N = 871	
Total VTE	79 (9.7%)	164 (18.8%)	48% (95% CI: 34, 60), p<0.001
Components of events contributing to Total VTE			
Proximal DVT	9 (1.1%)	19 (2.2%)	
Distal DVT	74 (9.1%)	154 (17.7%)	
Non-fatal PE	0	4 (0.5%)	
Death (any cause)	0	2 (0.2%)	
Number of Patients	N = 895	N = 917	
Major VTE[†]	9 (1.0%)	23 (2.5%)	60% (95% CI: 14, 81), p=0.024
Number of Patients	N = 1206	N = 1226	
Symptomatic VTE	8 (0.7%)	24 (2.0%)	

* Relative Risk Reduction; CI=confidence interval
[†] Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

XARELTO (rivaroxaban) Tablets are available in the strengths and packages listed below:

- 10 mg tablets are round, light red, biconvex film-coated tablets marked with a triangle pointing down above a “10” on one side, and an “Xa” on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

NDC 50458-580-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-580-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- 15 mg tablets are round, red, biconvex film-coated tablets with a triangle pointing down above a “15” marked on one side and “Xa” on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

NDC 50458-578-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-578-90 Bottle containing 90 tablets

NDC 50458-578-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- 20 mg tablets are triangle-shaped, dark red film-coated tablets with a triangle pointing down above a “20” marked on one side and “Xa” on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

NDC 50458-579-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-579-90 Bottle containing 90 tablets

NDC 50458-579-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

Store at 25° C (77° F) or room temperature; excursions permitted to 15°-30° C (59°-86° F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

17.1 Instructions for Patient Use

- Advise patients to take XARELTO only as directed.
- Remind patients to not discontinue XARELTO without first talking to their healthcare professional.
- Advise patients with atrial fibrillation to take XARELTO once daily with the evening meal.
- If a dose is missed, advise the patient to take XARELTO as soon as possible on the same day and continue on the following day with their recommended daily dose regimen.

17.2 Bleeding Risks

- Advise patients to report any unusual bleeding or bruising to their physician. Inform patients that it might take them longer than usual to stop bleeding, and that they may

bruise and/or bleed more easily when they are treated with XARELTO [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- If patients have had neuraxial anesthesia or spinal puncture, and particularly, if they are taking concomitant NSAIDs or platelet inhibitors, advise patients to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematoma, such as tingling, numbness (especially in the lower limbs) and muscular weakness. If any of these symptoms occur, advise the patient to contact his or her physician immediately [see *Boxed Warning*].

17.3 Invasive or Surgical Procedures

Instruct patients to inform their health care professional that they are taking XARELTO before any invasive procedure (including dental procedures) is scheduled.

17.4 Concomitant Medication and Herbals

Advise patients to inform their physicians and dentists if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs or herbals, so their healthcare professionals can evaluate potential interactions [see *Drug Interactions (7)*].

17.5 Pregnancy and Pregnancy-Related Hemorrhage

- Advise patients to inform their physician immediately if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with XARELTO [see *Use in Specific Populations (8.1)*].
- Advise pregnant women receiving XARELTO to immediately report to their physician any bleeding or symptoms of blood loss [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

17.6 Nursing

Advise patients to discuss with their physician if they are nursing or intend to nurse during anticoagulant treatment [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

17.7 Females of Reproductive Potential

Advise patients who can become pregnant to discuss pregnancy planning with their physician [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

Active Ingredient Made in Germany

Finished Product Manufactured by:

Janssen Ortho, LLC

Gurabo, PR 00778

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

XARELTO®フィルムコーティング錠
10mg、15mg 及び 20mg

米国添付文書

2011年11月4日付 米国食品医薬品局承認版

処方者向け情報における重要点

以下の情報は、XARELTO®を、安全かつ有効に使用する上で必要な情報をすべて網羅していないので、XARELTO®の処方者向け情報全体を確認すること。

XARELTO® (リバーロキサバン) 経口錠:

米国における初回承認: 2011年

警告: 非弁膜症性心房細動患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加

及び、脊髄/硬膜外血腫

非弁膜症性心房細動患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加

本剤の投与中止は血栓性イベントの発現リスクを増加させる。病理学的原因を伴う出血以外の理由により、本剤の投与を中止しなければならない場合は、他の抗凝固剤の投与を考慮すること（「用法及び用量 (2.1)」、「警告及び使用上の注意 (5.1)」及び「臨床試験 (14.1)」の項参照）。

脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎・硬膜外穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある（「警告及び使用上の注意 (5.2, 5.3)」及び「副作用 (6.2)」の項参照）。

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと（「警告及び使用上の注意 (5.3)」の項参照）。

血栓症の発症抑制を目的とする抗凝固療法を実施中又は実施予定の患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意 (5.3)」の項参照）。

-----最近の主な改訂箇所-----

警告 (Boxed Warning)	2011年11月
効能又は効果 (1.1)	2011年11月
用法及び用量 (2.1, 2.3)	2011年11月
禁忌 (4)	2011年11月
警告及び使用上の注意 (5.1, 5.2, 5.5)	2011年11月

-----効能又は効果-----

本剤は第Xa因子阻害剤であり、以下の「効能又は効果」に対して用いる。

- 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性血栓症の発症リスクの低減（「効能又は効果 (1.1)」の項参照）
- 膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺塞栓症 (PE) に繋がる深部静脈血栓症 (DVT) の発症抑制（「効能又は効果 (1.2)」の項参照）

-----用法及び用量-----

- 非弁膜症性心房細動:
 - クレアチニンクリアランス (CrCl: CL_{CR}) > 50mL/min の患者には、本剤 20mg を 1日1回、夕食後に経口投与する（「用法及び用量 (2.1)」の項参照）。
 - CL_{CR} 15~50mL/min の患者には、本剤 15mg を 1日1回、夕食後に経口投与する（「用法及び用量 (2.1)」の項参照）。
 - CL_{CR} < 15mL/min の患者に対する本剤の投与は避けること（「用法及び用量 (2.3)」の項参照）。
- DVT の予防:
本剤 10mg を 1日1回投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。
- 肝障害:
 - すべての適応症:
中等度 (Child-Pugh 分類 B に相当) ~ 重度 (Child-Pugh 分類 C に相当) の肝障害患者、及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること（「用法及び用量 (2.3)」及び「特殊集団における使用 (8.8)」の項参照）。

-----剤型及び含量-----

錠剤: 15mg 及び 20mg（「剤型及び含量 (3)」の項参照）

-----禁忌-----

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「禁忌 (4)」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（「禁忌 (4)」の項参照）

-----警告及び使用上の注意-----

- 出血リスク:
本剤は、致死的な出血に至る重篤な出血を引き起こすおそれがある。失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意 (5.2)」の項参照）
- 妊娠に関連する出血:
出産時の出血及び急速遂娩をもたらすおそれがあるため、妊婦には慎重に投与すること（「警告及び使用上の注意 (5.4)」の項参照）。失血の徴候及び症状が認められた場合には、速やかに評価すること。

-----副作用-----

最も頻度の高い (頻度 > 5%) 副作用は出血である（「副作用 (6.1)」の項参照）。

副作用が疑われる場合の連絡先：

Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736
or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----相互作用-----

- チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強力に阻害し、P-糖たん白 (P-gp) も阻害する薬剤、及び CYP3A4 を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤：
併用を避けること（「相互作用 (7.1、7.2)」の項参照）。
- DVT の予防を目的として本剤を用いる場合は、他の抗凝固剤と併用しないこと（「相互作用 (7.3)」の項参照）

-----特殊集団における使用-----

- 授乳婦：
本剤の投与を避けるか、授乳を中止させること（「特殊集団における使用 (8.3)」の項参照）
- 腎障害：
DVT の予防を目的として本剤を用いる場合は、重度の腎障害 ($CL_{CR} < 30\text{mL/min}$) の患者に対する本剤の投与は避けること。中等度の腎障害 ($CL_{CR} 30 \sim < 50\text{mL/min}$) の患者には慎重に投与すること（「特殊集団における使用 (8.7)」の項参照）。

「患者に提供する情報 (17)」及び「Medication Guide」(省略)を参照すること。

改訂：2011年11月

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 効能又は効果
 - 1.1 非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減
 - 1.2 深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制
- 2 用法及び用量
 - 2.1 NVAF
 - 2.2 DVTの予防
 - 2.3 用法・用量に関する使用上の注意
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 NVAF患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加
 - 5.2 出血リスク
 - 5.3 脊髄/硬膜外麻酔又は穿刺
 - 5.4 妊娠に関連する出血リスク
 - 5.5 重度の過敏症症状
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験における使用経験
 - 6.2 市販後における使用経験
- 7 相互作用
 - 7.1 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する阻害剤
 - 7.2 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する誘導剤
 - 7.3 抗凝固剤
 - 7.4 NSAIDs 及びアスピリン
 - 7.5 クロピドグレル
 - 7.6 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する阻害剤との薬物相互作用と疾患のかわり
- 8 特殊集団における使用
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 出産
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児
 - 8.5 高齢者
 - 8.6 妊娠する可能性がある女性
 - 8.7 腎障害
 - 8.8 肝障害
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学的効果
 - 12.3 薬物動態
 - 12.6 QT/QTc 延長
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床試験
 - 14.1 NVAF における脳卒中の発症抑制
 - 14.2 DVT の予防
- 16 供給製剤、保存及び取扱い上の注意
- 17 患者に提供する情報
 - 17.1 適用上の注意
 - 17.2 出血リスク
 - 17.3 手術及び侵襲的処置
 - 17.4 併用薬剤及びハーブ
 - 17.5 妊娠及び妊娠に関連する出血
 - 17.6 授乳
 - 17.7 妊娠する可能性のある女性

処方者向け情報

**警告：非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加
及び、脊髄/硬膜外血腫**

NVAF 患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加

本剤の投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。病理学的原因を伴う出血以外の理由により、本剤の投与を中止しなければならない場合は、他の抗凝固剤の投与を考慮すること（「用法及び用量（2.1）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎・硬膜外穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある。脊髄を介した処置を行う患者では、これらのリスクを考慮すること。脊髄又は硬膜外の血腫発現リスクを高める要因として、以下のものがある。

- 硬膜外留置カテーテルの使用
- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、抗血小板剤、他の抗凝固剤等、止血に影響を及ぼす薬剤の併用投与
- 血管損傷を伴う、あるいは頻回の脊椎・硬膜外穿刺の経験
- 脊椎手術の経験又は脊柱変形

（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

血栓症の発症抑制を目的とする抗凝固療法を実施中又は実施予定の患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

1 効能又は効果

1.1 非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減

本剤は「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中又は全身性塞栓症発症リスクの低減」の効能・効果を有する。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減効果に関して、十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合における本剤のワルファリンに対する相対的な有効性にかかわるデータは限られている（「臨床試験（14.1）」の項参照のこと）。

1.2 深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制

本剤は「膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制」の効能・効果を有する。

2 用法及び用量

2.1 NVAF

クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ） $>50\text{mL}/\text{min}$ の患者には、推奨用量として本剤 20mg を 1 日 1 回夕食後に投与する。 CL_{CR} 15～50 mL/min の患者には、推奨用量として本剤 15mg を 1 日 1 回、夕食後に投与する。（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

ワルファリンとの切り替え

ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が 3.0 以下であることを確認した後に、直ちに本剤の投与を開始し、抗凝固療法が適切に継続されるようにすること。

本剤からワルファリンへの切り替えの指標となる臨床試験のデータはない。本剤は PT-INR に影響を及ぼすので、ワルファリンと本剤の併用期間中は、適切なワルファリンの用量を決定する上で PT-INR は有用な指標とならないおそれがある。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非経口の抗凝固剤をワルファリンと併用する方法がある。

ワルファリン以外の抗凝固剤との切り替え

ワルファリン以外の抗凝固剤（低分子量ヘパリン製剤、ワルファリン以外の経口抗凝固剤等）の投与を受けている患者には、それら薬剤の投与を中止し、次回の夕刻の投与時間の 0～2 時間前に本剤の投与を開始すること。未分画ヘパリンの持続静注を受けている患者には、持続静注の中止後より、本剤の投与を開始すること。

本剤の投与を受けており、作用の発現が速やかな抗凝固剤に切り替える患者には、本剤の投与を中止し、次回の投与時間に他の抗凝固剤の初回投与（非経口又は経口投与）を行うこと（「相互作用（7.3）」の項参照）。

2.2 DVTの予防

本剤 10mg を 1 日 1 回投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。本剤の初回投与は、術後 6～10 時間経過した後に、止血を確認した上で行うこと。

- 股関節置換術施行患者には、35 日間投与が推奨される。
- 膝関節置換術施行患者には、12 日間投与が推奨される。

2.3 用法・用量に関連する使用上の注意

肝障害

重度の肝障害のある患者における本剤の臨床データはない。

中等度 (Child-Pugh 分類 B に相当) ～重度 (Child-Pugh 分類 C に相当) の肝障害患者、及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること (「特殊集団における使用 (8.8)」の項参照)。

腎障害

NVAF

$CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ の患者に対する本剤の投与は避けること。臨床症状に応じて、定期的に腎機能を検査し、治療方法の調整を行うこと。腎機能の低下が起りやすいとみられる状況では、検査をより頻回に行うこと。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること (「特殊集団における使用 (8.7)」の項参照)。

DVTの予防

重度の腎障害 ($CL_{CR} < 30\text{mL/min}$) のある患者では、本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強するおそれがあるため、本剤の投与は避けること。中等度の腎障害 ($CL_{CR} 30\sim 50\text{mL/min}$) のある患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること (「特殊集団における使用 (8.7)」の項参照)。

手術及び侵襲的処置

侵襲的処置及び手術に伴う出血リスクを低減するために、本剤の投与を中止しなければならない場合には、遅くとも侵襲的処置や手術の開始 24 時間前までに本剤の投与を中止すること。本剤の最終投与後 24 時間経過するまで侵襲的処置や手術の開始を遅らせることについて判断する際には、手術の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、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。手術や侵襲的処置により本剤の経口投与が困難な場合は、非経口抗凝固剤の投与を考慮すること。

飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に、直ちに服用させること。

チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強力に阻害し、P-糖たん白 (P-gp) も阻害する薬剤、及び CYP3A4 を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤

チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強力に阻害し、P-糖たん白 (P-gp) も阻害する薬剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、ロピナビル/リトナビル、リトナビル、インジナビル/リトナビル、コニパブタン等) との併用を避けること (「相互作用 (7.1)」の項参照)。

CYP3A4 を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤 (カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、St. John's Wort 等) との併用を避けること (「相互作用 (7.2)」の項参照)。

3 剤型及び含量

- Xarelto®10 mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®15 mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®20 mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。

4 禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者 (「警告及び使用上の注意 (5.2)」の項参照)
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 (「警告及び使用上の注意 (5.5)」の項参照)

5 警告及び使用上の注意

5.1 NVAF 患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加

適切な他の抗凝固療法が行われない場合は、本剤の投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤からワルファリンへの切

り替え時に脳卒中発現率の増加が認められた。病理学的原因を伴う出血以外の理由により、本剤の投与を中止しなければならない場合は、他の抗凝固剤の投与を考慮すること（「用法及び用量（2.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

5.2 出血リスク

本剤は出血の危険性を増大させ、致死的な出血に至る重篤な出血を生じるおそれがある。出血の危険性が増大している患者に本剤を投与する場合、出血リスクと血栓性イベントの発現リスクを評価すること。

失血の徴候又は症状が認められた場合には、速やかに評価すること。病理学的要因を伴う出血が認められた場合、本剤の投与を中止すること。

リバーロキサバンの抗凝固作用を中和するための特別な解毒剤はない。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられ、本剤が投与された患者における抗線溶剤（トラネキサム酸、アミノカプロン酸）の使用経験はない。また、本剤が投与された患者に対して全身性止血薬（デスマプレシン、アプロチニン）を用いることの有益性に対する科学的な根拠及びその使用経験はない。濃縮プロトロンビン複合体（PCC）、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、組換え第VIIa 因子（ γ -FVIIa）等の凝血促進剤の投与を考慮すること。ただし、これら薬剤の使用について、臨床試験での検討は行われていない。

止血に影響を及ぼす薬剤（アスピリン、P2Y₁₂ 受容体阻害型の抗血小板剤、他の抗血栓剤、線溶療法、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤）との併用により、出血の危険性が増大する（「相互作用（7.3、7.4、7.5）」の項参照）。

P-gp 及び CYP3A4 の両者に対する阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル等）との併用により、リバーロキサバンの曝露量が増加し、出血の危険性が増大する（「相互作用（7.1）」の項参照）。

5.3 脊髄/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎・硬膜外麻酔）又は脊椎・硬膜外穿刺を行う場合、脊椎・硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある。

硬膜外カテーテルは本剤の最終投与後 18 時間経過した後に抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 6 時間以上経過した後に行うこと。穿刺により血管損傷が認められた場合には、本剤の投与を 24 時間遅らせること。

5.4 妊娠に関連する出血リスク

妊娠中の女性には、治療上の有益性が母体及び胎児に対して懸念される危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を慎重に投与すること。妊娠中の女性に対する本剤の投与についての検討は行われていない。本剤の抗凝固作用を標準的な凝固検査法でモニタリングすること、及び速やかに減弱させることはできない。失血の徴候及び症状（ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の低下、血圧の低下、胎児ジストレス等）が認められた場合には、速やかに評価すること。

5.5 重度の過敏症症状

DVT 発症リスクの低減を目的として本剤の投与を受けた患者において、アナフィラキシーが認められたとの市販後の報告がある。本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと（「副作用（6.2）」の項参照）

6 副作用

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

承認効能・効果に関する臨床開発において、11,598 例の被験者が本剤の投与を受けた。このうち、7,111 例は、NVAF 患者を対象に脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減効果について検討した ROCKET AF 試験の被験者であり、本剤 15 又は 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。平均投与期間は 19 ヶ月間であった（12 ヶ月間以上投与された症例は 5,558 例、24 ヶ月間以上投与された症例は 2,512 例）。また、4,487 例の被験者は、股関節置換術又は膝関節置換術施行後の DVT 予防効果を検討した RECORD 1～RECORD 3 試験において、本剤 10mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。

出血

本剤の使用に伴い最も多く認められる副作用は、出血性合併症である（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

NVAF

ROCKET AF 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は、出血事象であり、発現頻度は本剤群で 4.3%、ワルファリン群で 3.1%であった。治験薬投与の中止に至った非出血性有害事象の発現頻度は両群で同様であった。

表 1 に、ROCKET AF 試験における出血事象の発現例数を、出血事象カテゴリーごとに示す。

表 1 ROCKET AF における出血事象 *

出血カテゴリー	Xarelto		ワルファリン	
	N=7,111 n (%)	発現率 (/100 患者年)	N=7,125 n (%)	発現率 (/100 患者年)
重大な出血事象 †	395 (5.6)	3.6	389 (5.4)	3.5
重要な臓器における出血 ‡	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2
死因となった出血	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血	183 (2.6)	1.7	149 (2.1)	1.3
消化管出血	221 (3.1)	2.0	140 (2.0)	1.2

* 同一の事象が複数の出血事象カテゴリーに含まれる場合、及び同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。

† 「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器における出血」又は「死因となった出血」のいずれかと定義される。出血性脳卒中は、出血事象及び有効性イベントの両方に含まれる。脳卒中以外の「重大な出血事象」の発現率は、本剤群で 3.3/100 患者年、ワルファリン群で 2.9/100 患者年であった。

‡ 本カテゴリーで主たる出血事象は頭蓋内出血であり、このほか、脊髄内出血、眼内出血、心嚢（心膜）内出血、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血及び後腹膜出血が含まれる。

DVT の予防

RECORD 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用は本剤群の 3.7%の被験者に認められた。

本剤群の平均投与期間は、膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験では 11.9 日、股関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験では 33.4 日であった。RECORD プログラム全体で、本剤群の被験者は平均年齢 64 歳であり、女性の割合が 59%、白人の割合が 82%であった。膝関節全置換術施行患者及び股関節全置換術施行患者の割合は、それぞれ 27% (1,206 例)及び 73% (3,281 例)であった。

表 2 に、RECORD 試験における「重大な出血事象」及び全出血事象の発現例数を示す。

表 2 股関節全置換術又は膝関節全置換術施行患者における出血事象* (RECORD 1~RECORD 3)

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン †
被験者全体	N=4, 487	N=4, 524
	n (%)	n (%)
重大な出血事象	14 (0.3)	9 (0.2)
死因となった出血	1 (<0.1)	0
重要な臓器における出血	2 (<0.1)	3 (0.1)
再手術を要した出血	7 (0.2)	5 (0.1)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	4 (0.1)	1 (<0.1)
全出血事象 ‡	261 (5.8)	251 (5.6)
股関節全置換術施行患者	N=3, 281	N=3, 298
	n (%)	n (%)
重大な出血事象	7 (0.2)	3 (0.1)
死因となった出血	1 (<0.1)	0
重要な臓器における出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
再手術を要した出血	2 (0.1)	1 (<0.1)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	3 (0.1)	1 (<0.1)
全出血事象 ‡	201 (6.1)	191 (5.8)
膝関節全置換術施行患者	N=1, 206	N=1, 226
	n (%)	n (%)
重大な出血事象	7 (0.6)	6 (0.5)
死因となった出血	0	0
重要な臓器における出血	1 (0.1)	2 (0.2)
再手術を要した出血	5 (0.4)	4 (0.3)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	1 (0.1)	0
全出血事象 ‡	60 (5.0)	60 (4.9)

* 二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数の出血事象を発現したことがある。

† RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1~RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法・用量は 40mg 1 日 1 回投与。

‡ 「重大な出血事象」が含まれる。

本剤投与後に発現した「重大な出血事象」の 60%以上は、術後 1 週目に発現した事象であった。

他の副作用

表 3 に、臨床試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 3 RECORD 1～RECORD 3 試験で報告された副作用* (Xarelto 群の発現頻度：1%以上)

副作用	Xarelto 10mg N=4,487 n (%)	エノキサパリン † N=4,524 n (%)
傷害、中毒および処置合併症		
創部分泌	125 (2.8)	89 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	74 (1.7)	55 (1.2)
筋痙縮	52 (1.2)	32 (0.7)
神経系障害		
失神	55 (1.2)	32 (0.7)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	96 (2.1)	79 (1.8)
水疱	63 (1.4)	40 (0.9)

* 二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。

† RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法・用量は 40mg 1 日 1 回投与。

他の臨床試験で得られた使用経験：

急性内科疾患の患者を対象とした臨床試験で、本剤 10mg 錠の投与を受けた被験者において、肺出血、又は気管支拡張症を伴う肺出血が報告されている。

6.2 市販後における使用経験

以下の副作用が、本剤の市販後に報告されている。

これらの副作用は、対象患者集団の規模が不明である自発報告に基づくため、発現頻度の推定、及び薬剤曝露との因果関係の評価ができないことがある。

血液およびリンパ系障害：	顆粒球減少症
胃腸障害：	後腹膜出血
肝胆道系障害：	黄疸、胆汁うっ滞、肝細胞融解性肝炎
免疫系障害：	過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック
神経系障害：	脳出血、硬膜下血腫、硬膜外血腫、不全片麻痺
皮膚および皮下組織障害：	スティーブンス・ジョンソン症候群

7 相互作用

リバーロキサバンは、CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp 及び ATP-binding cassette G2 (ABCG2) トランスポーターの基質であり、これらのチトクローム P450 及び輸送体たん白 (P-gp 等) に対する阻害剤及び誘導剤は、リバーロキサバンの曝露量に影響を及ぼすことがある。

7.1 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する阻害剤

薬物相互作用試験において、P-gp 及び CYP3A4 の両者に対する阻害剤との併用により、リバーロキサバンの曝露量増加及び薬力学的効果 (第 Xa 因子阻害、PT 延長) の増強が認められている。リバーロキサバンの曝露量増加が有意である場合、出血の危険性が增大するおそれがある。

- ケトコナゾール (CYP3A4 を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤) :
ケトコナゾールとの併用により、定常状態におけるリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 160% 及び 70% 増加し、薬力学的効果も同様に増強した。
- リトナビル (CYP3A4 を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤) :
リトナビルとの併用により、本剤単回投与時のリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 150% 及び 60% 増加し、薬力学的効果も同様に増強した。
- クラリスロマイシン (CYP3A4 を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤) :
クラリスロマイシンとの併用により、本剤単回投与時のリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 50% 及び 40% 増加した。クラリスロマイシンとの併用時における曝露量の増加が、ケトコナゾール又はリトナビルとの併用時よりも小さかったが、この差は P-gp に対する阻害能の違いによるとみられる。
- エリスロマイシン (CYP3A4 を中等度に阻害し、P-gp も阻害する薬剤) :
本剤単回投与時のリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はいずれも 30% 増加した。
- フルコナゾール (CYP3A4 を中等度に阻害する薬剤) :
フルコナゾールとの併用により、本剤単回投与時の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 40% 及び 30% 増加した。

CYP3A4 を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、ロピナビル/リトナビル、リトナビル、インジナビル/リトナビル、コニバプタン等) との併用を避けること。本剤の曝露量が増加し、出血の危険性が增大するおそれがある。

DVT の予防

臨床データから、クラリスロマイシン及びエリスロマイシン等との併用がもたらす曝露量の変化は出血の危険性を増大させないことが示唆されている。本効能・効果に関しては、P-gp 及び CYP3A4 の両者に対する阻害剤と本剤の併用に関して、注意は不要である。

7.2 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する誘導剤

薬物相互作用試験において、CYP3A4 を強力に誘導し P-gp も誘導する薬剤であるリファンピシンを 600mg 1 日 1 回の用量まで漸増投与した上で、本剤 20mg を食後に単回経口投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} にそれぞれ 50% 及び 22% の減少が認められ、薬力学的効果も同様に減弱した。曝露量の減少により、本剤の有効性が低下するおそれがある。

CYP3A4 を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、St. John's Wort 等）との併用を避けること。

7.3 抗凝固剤

薬物相互作用試験において、エノキサパリン 40mg の単回皮下投与と本剤 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかったが、抗第 Xa 因子活性の相加的な増加が認められた。ワルファリン 15mg の単回投与と本剤 5mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかったが、第 Xa 因子阻害及びプロトロンビン時間 (PT) に相加的な影響が認められた。

DVT の予防

出血の危険性が増大するおそれがあるので、他の抗凝固剤と本剤の併用は避けること。失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること。

7.4 NSAIDs 及びアスピリン

ROCKET AF 試験において、二重盲検期間中におけるアスピリン（100mg まで）との併用は、「重大な出血事象」の発現に対する独立危険因子であることが示されている。単回投与の薬物相互作用試験において、ナプロキセンあるいはアスピリン（アセチルサリチル酸）との併用による薬物動態学的及び薬力学的相互作用は認められていないが、NSAIDs は出血を増加させることが知られており、本剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがある。

アスピリン、NSAIDs 又は他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用時において、失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

7.5 クロピドグレル

クロピドグレル（初回量 300mg、維持量 75mg）と本剤 15mg の併用については、健康成人を対象とした 2 つの薬物相互作用試験で検討されており、各試験における被験者の約 45% 及び 30% において出血時間が 45 分間まで延長した。出血時間の変化は、各薬剤を単独で投与した際の出血時間延長と比較しておよそ 2 倍の大きさであった。両薬剤の薬物動態への影響は認められていない。

クロピドグレルとの併用時において、失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

7.6 CYP3A4 及び輸送体たん白に対する阻害剤との薬物相互作用と疾患のかかわり

薬物動態のシミュレーションのデータから、腎障害患者において、P-gp を阻害し CYP3A4 も軽度～中等度に阻害する薬剤（アミオダロン、ジルチアゼム、ベラパミル、キニジン、ラノラジン、ドロネダロン、フェロジピン、エリスロマイシン、アジスロマイシン等）と本剤を併用投与した場合に、リバーロキサバンの排泄経路の両方が阻害されるため、腎機能正常患者に対して阻害剤非併用下で本剤を投与した場合と比べて、リバーロキサバンの曝露量が有意に増加することが示唆されている。

腎障害患者においてこれら薬剤と併用した場合の本剤の曝露量増加が示唆されている一方、ROCKET AF 試験では、P-gp を阻害し CYP3A4 も軽度～中等度に阻害する薬剤（アミオダロン、ジルチアゼム、ベラパミル、クロラムフェニコール、シメチジン、エリスロマイシン等）と治療薬との併用が許容されており、部分集団解析の結果からは、 CL_{CR} 30～<50mL/min の被験者集団において、これら薬剤との併用による出血事象発現率の増加は認められなかった〔ハザード比：1.05（95%信頼区間：0.77～1.42）〕。腎障害患者（ CL_{CR} 15～50mL/min）においては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本剤をこれら薬剤と併用することができる（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

8 特殊集団における使用

8.1 妊娠

妊娠分類 C

妊娠中の女性に対する本剤の使用は、管理された適切な臨床試験において検討されておらず、妊娠中の女性に対する用法・用量は確立されていない。速やかに作用を減弱させることができない抗凝固薬を妊娠中の女性に投与した場合、出産時の出血及び急速遂娩をもたらすおそれがあるので、妊娠中の女性には慎重に投与すること。また、本剤の抗凝固作用を標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。生殖毒性に関する動物試験において、本剤の催奇形性作用は認められていないが、ウサギにおいて着床後死亡数の増加が認められている。妊娠中の女性には、治療上の有益性が母体及び胎児に対して懸念される危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与すること（「警告及び使用上の注意（5.4）」の項参照）。

動物試験において、リバーロキサバンは胎盤通過性が示されている。生殖毒性試験では、母動物における著しい出血性合併症（ラット）及び着床後死亡数の増加（ウサギ）が認められている。胎児の器官形成期にある妊娠ウサギに対して、リバーロキサバンを 10mg/kg 以上の用量で経口投与した場合に、胎児毒性（胚吸収増加、生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少）が認

められたとの報告がある。この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量 (AUC) で比べた場合、本剤の臨床使用時 (承認用法・用量における最高用量の 20mg/日経口投与時) のおよそ 4 倍に相当する。妊娠ラットに対してリバーロキサバンを 120mg/kg で投与した場合に胎児体重の減少が認められているが、この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量で比べた場合、臨床使用時のおよそ 14 倍に相当する。

8.2 出産

周産期における本剤の安全性及び有効性は、臨床試験において検討されていない。動物試験において、リバーロキサバンを 40mg/kg で投与した場合に、母動物の出血、母動物及び胎児の死亡が認められている。この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量 (AUC) で比べた場合、本剤の臨床使用時 (承認用法・用量における最高用量の 20mg/日経口投与時) のおよそ 6 倍に相当する。

8.3 授乳婦

リバーロキサバンがヒトの乳汁中に移行するかについては明らかでない。ラットにおいてリバーロキサバンあるいはその代謝物の乳汁中への分泌が認められている。ヒトの乳汁中には多くの薬剤が移行することに加え、リバーロキサバンが授乳を介して乳児に重篤な副作用をもたらすおそれがあるので、授乳中の婦人に対しては、本剤投与の必要性を考慮した上で、本剤の投与を避けるか、授乳を中止させること。

8.4 小児

小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

RECORD 1~RECORD 3 試験の被験者のうち、65 歳以上は約 54%、75 歳を超える被験者は約 15% であった。ROCKET AF 試験の被験者のうち、65 歳以上は約 77%、75 歳を超える被験者は約 38% であった。高齢者 (65 歳以上) における本剤の有効性は、65 歳未満の被験者集団と同様であった。これらの高齢者では、血栓性イベント及び出血事象のいずれの発現率も高かったが、本剤のリスク・ベネフィットは年齢層に関わらず良好であった (「臨床薬理 (12.3)」及び「臨床試験 (14)」の項参照)。

8.6 妊娠する可能性がある女性

妊娠する可能性がある女性が、抗凝固療法を必要とする場合は、妊娠計画について医師と相談すること。

8.7 腎障害

健康被験者 [CL_{CR} >80mL/min (n=8)] 及び重症度の異なる腎障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている (表 4)。正常な CL_{CR} を有す

る被験者と比べて、腎障害患者ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した。

表 4 腎障害患者におけるリバーロキサバンの薬物動態 (PK) と薬力学的効果 (PD) を検討した試験の成績：腎機能正常被験者との PK/PD の比較

パラメータ		腎障害の重症度 (CL _{CR} mL/min)		
		軽度 (50~79) N=8	中等度 (30~49) N=8	重度 (15~29) N=8
曝露量の増加 (%) (腎機能正常被験者との比較)	AUC	44	52	64
	C _{max}	28	12	26
第Xa 因子阻害の増加 (%) (腎機能正常被験者との比較)	AUC	50	86	100
	E _{max}	9	10	12
PT 延長 (%) (腎機能正常被験者との比較)	AUC	33	116	144
	E _{max}	4	17	20

PT：プロトロンビン時間、AUC：血漿中薬物濃度又は薬力学的効果の時間-曲線下面積、
C_{max}：最高血漿中濃度、E_{max}：最大効果、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

腎障害患者において、P-gp を阻害し CYP3A4 も軽度～中等度に阻害する薬剤と本剤を併用投与した場合に、リバーロキサバンの曝露量が有意に増加し、出血の危険性が增大するおそれがある（「相互作用 (7.6)」の項参照）。

NVAF

ROCKET AF 試験において、CL_{CR} 30~50mL/min の被験者には本剤 15mg 1 日 1 回投与が行われ、これより腎機能正常な被験者には本剤 20mg 1 日 1 回投与が行われたが、リバーロキサバンの曝露量及び臨床アウトカムは両者で同様であった。CL_{CR} 15~30mL/min の NVAF 患者は同試験に組み入れられなかったが、これらの患者が本剤 15mg 1 日 1 回投与を受けた場合のリバーロキサバンの曝露量は、腎機能正常患者と同様であると考えられる（「用法及び用量 (2.1)」の項参照）。

DVT の予防

RECORD 1~RECORD 3 の併合解析より、中等度の腎障害のある患者では出血リスクの増大は示唆されなかった一方、全 VTE の発現頻度増加が示唆された。中等度の腎障害 (CL_{CR} 30~< 50mL/min) のある患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。重度の腎障害 (CL_{CR} <30mL/min) の患者に対する本剤の投与は避けること（「用法及び用量 (2.3)」及び「警告及び使用上の注意 (5.2)」の項参照）。

8.8 肝障害

健康被験者 (n=16) 及び重症度の異なる肝障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている (表 5)。重度の肝障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C) における検討は行われていない。正常な肝機能を有する被験者と比べて、中等度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 B) ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した。

表 5 肝障害患者におけるリバーロキサバンの薬物動態 (PK) と薬力学的効果 (PD) を検討した試験の成績：肝機能正常被験者との PK/PD の比較

パラメータ		肝障害の重症度 (Child-Pugh 分類)	
		軽度 (Child-Pugh 分類 A) N=8	中等度 (Child-Pugh 分類 B) N=8
曝露量の増加 (%) (肝機能正常被験者との比較)	AUC	15	127
	C _{max}	0	27
第 Xa 因子阻害の増加 (%) (肝機能正常被験者との比較)	AUC	8	159
	E _{max}	0	24
PT 延長 (%) (肝機能正常被験者との比較)	AUC	6	114
	E _{max}	2	41

PT：プロトロンビン時間、AUC：血漿中薬物濃度又は薬力学的効果の時間-曲線下面積、
C_{max}：最高血漿中濃度、E_{max}：最大効果、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

中等度 (Child-Pugh 分類 B に相当) ~ 重度 (Child-Pugh 分類 C に相当) の患者及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること (「用法及び用量 (2.3)」及び「警告及び使用上の注意 (5.2)」の項参照)。

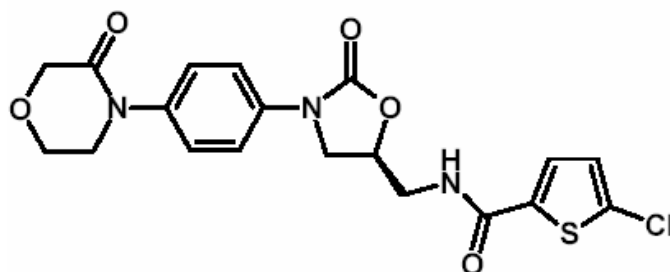
10 過量投与

本剤の過量投与により出血が引き起こされることがある。リバーロキサバンの抗凝固作用を中和するための特別な解毒剤はない。本剤 50mg 以上の用量では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの全身曝露量は飽和する。過量投与に伴う出血性合併症が認められる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない (「臨床薬理 (12.3)」の項参照)。

11 性状

Xarelto®錠の有効成分リバーロキサバンは第 Xa 因子に対する阻害剤であり、リバーロキサバンの化学名は、5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルホリニル)フェニル]-1,3-オ

キサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミドである。分子式は $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ 、分子量は 435.89 であり、化学構造は以下のとおりである。



リバーロキサバンは(S)-エナンチオマーであり、無臭で、吸湿性でない、白色～微黄色の粉末である。本品は有機溶媒（アセトン、ポリエチレングリコール 400 等）に溶けにくく、水及び水媒体にはほとんど溶けない。

Xarelto[®]錠は、1錠中リバーロキサバン 10、15 又は 20mg を含有する。賦形剤は、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、結晶セルロース及びラウリル硫酸ナトリウムである。Xarelto[®]錠 10mg、同 15mg 及び 20mg はフィルムコーティング錠であり、Xarelto[®]錠 10mg 及び同 15mg のコーティング層 (Opadry[®] Pink 及び Opadry[®] Red) は三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350 (マクロゴール 4000)、酸化チタンを含有する。Xarelto[®]錠 20mg のコーティング層 (Opadry[®] II Dark Red) は三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 3350 (マクロゴール 4000)、ポリビニルアルコール (部分的加水分解物)、タルク及び酸化チタンを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は、第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。第Xa因子の活性部位を選択的に阻害し、コファクター（アンチトロンビンⅢ等）を必要とせずに作用を発現する。第X因子から第Xa因子への活性化は、内因系及び外因系血液凝固カスケードにおいて中心的役割を担う反応である。

12.2 薬力学的効果

本剤の投与により、第Xa因子活性は用量依存的に阻害され、プロトロンビン時間 (PT : Neoplastin[®])、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及び HepTest[®]は用量依存的に延長し、抗第Xa活性も影響を受ける。

12.3 薬物動態

吸収

リバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティには用量依存性がある。10mg の用量では絶対的バイオアベイラビリティは 80～100%であり、食事の影響を受けない。本剤 10mg 錠は、食事の有無にかかわらず服用することができる（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。

本剤 20mg 錠の絶食下経口投与時においては、絶対的バイオアベイラビリティは 66%まで低下したが、20mg の食後投与時の AUC 及び C_{max} は、絶食下投与時に比べて 39%及び 76%上昇し、バイオアベイラビリティの増加が認められた。本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は、夕食後に服用させること（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

本剤投与後 2～4 時間で最高血中濃度 (C_{max}) に到達する。リバーロキサバンの薬物動態は、胃内 pH を変化させる薬剤による影響を受けない。H₂ 受容体拮抗剤のラニチジン 150mg 1 日 2 回、あるいは制酸剤の水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤 10mL と本剤 30mg 単回投与を併用した際、及びプロトンポンプ阻害剤のオメプラゾール 40mg 1 日 1 回と本剤 20mg 単回投与を併用した際のいずれにおいても、リバーロキサバンのバイオアベイラビリティ及び曝露量に影響は認められなかった。

本剤の吸収は、消化管内でリバーロキサバンが放出される部位によって異なる。本剤の粉砕品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際に、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} にそれぞれ 29%及び 56%の減少が認められた。一方、本剤の粉砕品を、小腸の遠位部又は上行結腸で放出されるように投与した際には、曝露量がさらに低下した。小腸近位部に直接投与するような方法（胃管等）は、リバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させるので、避けること。

分布

ヒト血漿でのたん白結合率は約 92～95%と高く、主にアルブミンと結合する。健康成人被験者における定常状態の分布容積 (V_{ss}) は約 50L である。

代謝

[¹⁴C]リバーロキサバン経口投与後において、投与量の約 51%が代謝物として尿中（30%）及び糞中（21%）に排泄された。主要な生体内変換は CYP 3A4/5 及び CYP 2J2 を介する酸化分解及び加水分解である。本剤経口投与後のヒト血漿中における主要な成分は、未変化体であり、主要代謝物及び活性代謝物は存在しなかった。

排泄

[¹⁴C]リバーロキサバン経口投与時において、投与した放射能の約 66%が尿中（未変化体：36%）に、28%が糞中（未変化体：7%）に検出された。尿中に認められた未変化体は、主に尿管から排泄されたものであり、糸球体ろ過を介した排泄も割合は小さいもの認められてい

る（約 5 : 1 の割合）。リバーロキサバンは排出輸送体たん白である P-gp 及び ABCG2〔乳癌耐性たん白（Bcrp）とも称される〕の基質であるが、流入輸送体たん白に対するリバーロキサバンの親和性は明らかでない。

健康被験者に本剤を静脈内投与した際におけるリバーロキサバンの全身クリアランスは約 10L/hr であり、本剤は低クリアランス薬に分類される。20～45 歳の健康被験者では、リバーロキサバンの終末相における消失半減期は 5～9 時間であった。

特殊集団

性別

本剤の薬物動態及び薬力学的効果は、性別による影響を受けなかった。

人種

日本人の健康被験者において、中国人を含む他の民族と比べて、平均で 20～40%高い曝露量が認められている。しかしながら、曝露量の差は、体重による補正により小さくなる。

高齢者

高齢者では、主に（見かけの）全身クリアランス及び腎クリアランスの低下に起因して、非高齢者よりもリバーロキサバンの血漿中濃度が上昇し、AUC は約 50%高かった。高齢者に認められた曝露量への影響には、加齢に伴う腎機能の変化が関与しているとみられる。高齢者では、本剤の終末相における消失半減期は 11～13 時間であった（「特殊集団における使用（8.5）」の項参照）。

体重

極端な体重（<50kg 又は >120kg）を有する被験者においてもリバーロキサバンの曝露量の違いは 25%未満であり、影響は認められなかった。

相互作用

In vitro 試験において、リバーロキサバンに関して、主要チトクローム P450（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2 及び 3A4）に対する阻害作用並びに、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A4 に対する誘導作用は認められていない。

In vitro 試験の成績から、P-gp 及び ABCG2 の輸送体たん白に対して、本剤の阻害作用は弱いことが示されている。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験において、本剤 20mg と、ミダゾラム 7.5mg（CYP3A4 の基質）単回投与、ジゴキシシン 0.375mg（P-gp の基質）1 日 1 回投与、アトルバスタチン 20mg（CYP3A4 と P-gp の両方の基質）1 日 1 回投与との間に、問題となる薬物動態学的相互作用はみられなかった。

12.6 QT/QTc 延長

50 歳以上の健康成人男女被験者を対象とした QT 評価試験において、本剤 15mg 及び 45mg を単回投与した際に、QTc 延長は認められなかった。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能障害

ラット及びマウスにおける 2 年間強制経口投与がん原性試験において、リバーロキサバンのがん原性を示唆する所見は認められなかった。60mg/kg/日の最高用量を雌雄マウスに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの全身曝露量 (AUC) は、ヒトに 20mg/日を投与した場合に達成される非たん白結合型の曝露量と比べて、それぞれ 2 倍 (雌) 及び 1 倍 (雄) であった。60mg/kg/日の高用量を雌雄ラットに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの AUC は、ヒトにおいて達成される曝露量と比べて、それぞれ 4 倍 (雌) 及び 2 倍 (雄) であった。

細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験において、本剤の遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

雌雄ラットに本剤 200mg/kg/日までの用量を投与した場合、ヒトに 20mg/日を投与した場合の最低 13 倍に相当する非たん白結合型のリバーロキサバンの AUC が達成されたが、受 (授) 胎能障害は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 NVAf における脳卒中の発症抑制

NVAf 患者における脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症リスクの低減に関する本剤の有効性及び安全性を示す臨床エビデンスは、ROCKET-AF 試験で得られている。ROCKET-AF 試験は、多施設、二重盲検試験であり、 $CL_{CR} \geq 50 \text{ mL/min}$ の被験者には本剤 20mg、 $CL_{CR} 30 \sim < 50 \text{ mL/min}$ の被験者には本剤 15mg が 1 日 1 回夕食後に投与され、目標 PT-INR を 2.0~3.0 とする用量調節ワルファリンと比較された。ROCKET-AF 試験の被験者は、以下の付加的危険因子を 1 つ以上有する。

- 脳卒中 (虚血性、又は病型不明)、一過性脳虚血発作 (以下、TIA) 又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往
- あるいは、以下の危険因子を 2 つ以上有するもの
 - 75 歳以上
 - 高血圧
 - 心不全又は左室駆出率 $\leq 35\%$
 - 糖尿病

ROCKET-AF 試験は非劣性検証試験であり、過去に心房細動患者を対象としてワルファリンについて実施されたプラセボ対照比較試験の成績より推定されるワルファリンの治療効果の 50%以上の有効性を、本剤が有することを確認できるようにデザインされた。

ROCKET-AF 試験における総割り付け症例数は 14,264 例であり、治験薬投与期間は中央値で 590 日であった。被験者の平均年齢は 71 歳、平均 CHADS₂ スコアは 3.5 ポイントであった。男性被験者の割合は 60%であり、全被験者のうち白人が 83%、アジア人が 13%を占め、黒人の割合は 1.3%であった。脳卒中、TIA 又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往を有する患者の割合は 55%であり、スクリーニング時における VKA 投与期間が 6 週間未満であった被験者の割合は 38%であった。合併症としては、高血圧を 91%、糖尿病を 40%、うっ血性心不全を 63%、心筋梗塞の既往を 17%の被験者が有していた。割り付け（ベースライン）時における併用薬剤に関しては、アスピリン（ほとんどの症例における用量は 100mg 以下）の投与を 37%の被験者が受けており、クロピドグレルの投与を受けていた被験者も少数認められた。地域別にみた被験者の内訳は、東ヨーロッパ 39%、北アメリカ 19%、アジア・パシフィック 15%、西ヨーロッパ 15%、ラテンアメリカ 13%であった。ワルファリン群に割り付けられた被験者において、PT-INR 値が目標範囲（2.0~3.0）内に入っていた期間割合（TTR：Time in Target Range）は平均で 55%であり、試験開始後の最初の数ヵ月間における TTR はこれより低値であった。

ROCKET AF 試験においては、有効性主要評価項目とした脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、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：0.88（95%信頼区間：0.74~1.03）〕。ワルファリンに対する本剤の優越性は検証されなかった。本剤を十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合の成績は、限られている。

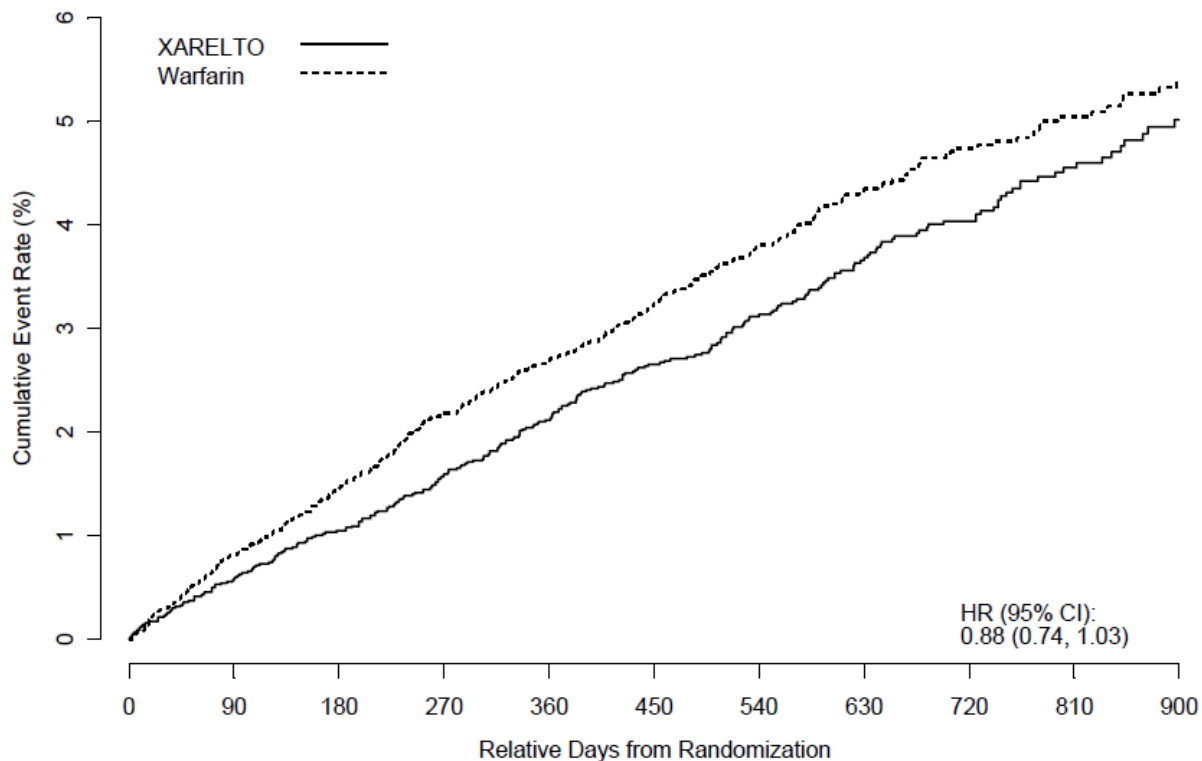
有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素の発現率を表 6 に示す。

表 6 ROCKET-AF 試験における脳卒中及び全身性塞栓症の発現率

評価項目	Xarelto		ワルファリン		Xarelto/ ワルファリン ハザード比 (95%信頼区間)
	N=7,081 n (%)	発現率 (/100 患者年)	N=7,090 n (%)	発現率 (/100 患者年)	
有効性主要評価項目 *	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74~1.03)
脳卒中	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
出血性脳卒中	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)	0.4	
虚血性脳卒中	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)	1.6	
脳卒中病型不明	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)	0.1	
非中枢神経系全身性 塞栓症	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)	0.2	

* 脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイント 試験終了の施設通知日までを集計対象とした intention-to-treat 解析対象集団のデータ。

図 1 に、本剤群及びワルファリン群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。



Number of Subjects at Risk:

XARELTO	7081	6927	6774	6620	6470	5580	4779	3820	2951	2058	1321
Warfarin	7090	6910	6755	6590	6440	5561	4756	3807	2944	2069	1319

図 1 脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症のいずれかの初回発現までの期間

本剤の有効性は、主な部分集団において、概ね一貫して示された。

ROCKET AF 試験の治験実施計画書においては、治験薬投与の中止後における抗凝固療法に関する規定は設定されていなかったが、治験薬投与終了後は、ワルファリン群の被験者には主にワルファリン治療が継続された。本剤群の被験者は、ワルファリンと本剤の併用が行われることなく、主にワルファリン治療に切り替えられ、本剤の投与終了後 PT-INR が治療域に達するまでの間、適切な抗凝固療法が実施されなかった。治験薬投与終了後の 28 日間において、本剤群 4,637 例中 22 例、及びワルファリン群 4,691 例中 6 例が脳卒中を発症した。

ROCKET AF 試験において、数名の被験者が心房細動治療のために電氣的除細動を受けていたが、除細動後の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する本剤の有用性は明らかではない。

14.2 DVTの予防

RECORD 1、RECORD 2 及び RECORD 3 の 3 試験で、本剤群 4,487 例、エノキサパリン群 4,524 例の合計 9,011 例の被験者が組み入れられた。

待機的股関節全置換術施行患者を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検比較試験 (RECORD 1 及び RECORD 2) では、本剤 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与が比較された。本剤の初回投与は手術創縫合後最低 6~8 時間経過した後より (被験者の約 90%は手術創縫合後 6~10 時間経過した後に投与開始) 行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。これら 2 試験においては、合計 6,727 例の被験者が本剤群及びエノキサパリン群のいずれかに割り付けられ、このうち 6,579 例が治験薬の投与を受けた。被験者の年齢 (平均±標準偏差) は 63±12.2 歳 (範囲: 18~93 歳) で、65 歳以上の被験者の割合は 49%、女性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち、白人が 82%以上、アジア人が 7%を占め、黒人は 2%未満であった。試験からは、段階的に両側の股関節全置換術が施行される患者、計算値 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の重度の腎障害のある患者、臨床的に重要な肝疾患 (肝炎又は肝硬変) のある患者は除外された。治験薬投与期間 (平均±標準偏差) は、RECORD 1 試験では本剤群 33.3±7.0 日、エノキサパリン群 33.6±8.3 日であった。RECORD 2 試験では本剤群 33.5±6.9 日、エノキサパリン群 12.4±2.9 日であり、エノキサパリン群では二重盲検治療期間のうち、投与 13 日目以降は本剤のプラセボ錠が経口投与された。RECORD 1 及び RECORD 2 試験における有効性の成績を、[表 7](#) に示す。

表 7 股関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
(modified intention-to-treat 解析対象集団)

治験薬及び用法・用量	RECORD 1			RECORD 2		
	Xarelto 10mg 1日1回	エノキサパリン 40mg 1日1回	RRR*、 p 値	Xarelto 10mg 1日1回	エノキサパリン† 40mg 1日1回	RRR*、 p 値
症例数	N=1,513	N=1,473		N=834	N=835	
全 VTE	17 (1.1%)	57 (3.9%)	71% (95%CI : 50~83) 、 p<0.001	17 (2.0%)	70 (8.4%)	76% (95%CI : 59~86) 、 p<0.001
全 VTE の構成要素						
近位 DVT	1 (0.1%)	31 (2.1%)		5 (0.6%)	40 (4.8%)	
遠位 DVT	12 (0.8%)	26 (1.8%)		11 (1.3%)	43 (5.2%)	
非致命的 PE	3 (0.2%)	1 (0.1%)		1 (0.1%)	4 (0.5%)	
死亡 (理由を問わない)	4 (0.3%)	4 (0.3%)		2 (0.2%)	4 (0.5%)	
症例数	N=1,600	N=1,587		N=928	N=929	
重大な VTE‡	3 (0.2%)	33 (2.1%)	91% (95%CI: 71~97) 、 p<0.001	6 (0.7%)	45 (4.8%)	87% (95%CI: 69~94) 、 p<0.001
症例数	N=2,103	N=2,119		N=1,178	N=1,179	
症候性 VTE	5 (0.2%)	11 (0.5%)		3 (0.3%)	15 (1.3%)	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症

* RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間

† RECORD 2 試験では、エノキサパリン群のプラセボ投与期間のイベントを含む。

‡ 近位 DVT、非致命的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験 (RECORD 3) では、本剤 10mg 1日1回投与とエノキサパリン 40mg 1日1回投与が比較された。本剤の初回投与は手術創縫合後最低 6~8 時間経過した後より (被験者の約 90%は手術創縫合後 6~10 時間経過した後に投与開始) 行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。被験者の年齢 (平均±標準偏差) は 68±9.0 歳 (範囲:28~91 歳) で、65 歳以上の被験者の割合は 66%、女性被験者の割合は 68%であった。全被験者のうち、白人が 81%を占め、アジア人は 7%未満、黒人は 2%未満であった。試験からは、計算値 $CL_{CR} < 30\text{mL}/\text{min}$ の重度の腎障害のある患者、臨床的に重要な肝疾患 (肝炎又は肝硬変) のある患者は除外された。治験薬投与期間 (平均±標準偏差) は、本剤群 11.9±2.3 日、エノキサパリン群 12.5±3.0 日であった。RECORD 3 試験における有効性の成績を、表 8 に示す。

表 8 膝関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
(modified intention-to-treat 解析対象集団)

治験薬及び用法・用量	RECORD 3		
	XARELTO 10mg 1日1回	エノキサパリン 40mg 1日1回	RRR*, p 値
症例数	N=813	N=871	
全 VTE	79 (9.7%)	164 (18.8%)	48% (95%CI: 34~60) , p<0.001
全 VTE の構成要素			
近位 DVT	9 (1.1%)	19 (2.2%)	
遠位 DVT	74 (9.1%)	154 (17.7%)	
非致死性的 PE	0	4 (0.5%)	
死亡 (理由を問わない)	0	2 (0.2%)	
症例数	N=895	N=917	
重大な VTE [†]	9 (1.0%)	23 (2.5%)	60% (95%CI: 14~81) , p=0.024
症例数	N=1,206	N=1,226	
症候性 VTE	8 (0.7%)	24 (2.0%)	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症

* RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間

† 近位 DVT、非致死性的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

16 供給製剤、保存及び取扱い上の注意

Xarelto（リバーロキサバン）錠は、以下の製剤及び包装で供給される。

10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-580-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-580-10	100 錠入りブリスター包装 (10 x 10 錠ブリスター)

15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-578-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-10	100 錠入りブリスター包装 (10 x 10 錠ブリスター)

20 mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-579-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-10	100 錠入りブリスター包装 (10 x 10 錠ブリスター)

25°C (77°F) 又は室温で保存すること。15~30°C (59~86°F) の範囲における逸脱は許容される (米国薬局方「室温の管理」の項参照のこと)。

小児の手の届かない所に保管すること。

17 患者に提供する情報

患者向けガイド (Medication Guide) の FDA 承認版 (省略) を参照のこと

17.1 適用上の注意

- 本剤を指導されたとおりの方法で服用するよう、患者に指導すること。
- 医療従事者に相談することなく、本剤の服用を中止することのないよう、患者に指導すること。
- 心房細動患者には、本剤を夕食後に1日1回服用するよう、指導すること。
- 服用を忘れた場合は、同日中に直ちに本剤を服用し、翌日から推奨された用法・用量で本剤の服用を継続するよう、患者に指導すること。

17.2 出血リスク

- 異常な出血又は打撲傷を認めた場合には、医師に連絡するよう、患者に指導すること。本剤の服用時には、通常よりも止血に時間を要し、打撲傷又は出血が起こりやすいことを、患者に伝えること。(「警告及び使用上の注意 (5.2)」の項参照)。
- 脊髄幹麻酔又は脊椎・硬膜外穿刺を受けている患者、とくに、NSAIDs 又は抗血小板剤の併用をさらに受けている患者には、錯感覚、感覚鈍麻 (特に下肢における症状) 及び筋力低下等、脊髄又は硬膜外の血腫の徴候又は症状の発現に注意し、これらの症状のいずれかが認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること (「警告」の項参照)。

17.3 手術及び侵襲的処置

患者が歯科治療も含め、侵襲的処置を受ける場合は、必ず医療従事者に本剤を服用していることを連絡するよう、指導すること。

17.4 併用薬剤及びハーブ

患者が医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブを服用中又は服用を予定している場合は、医師又は歯科医師が相互作用について評価できるように、必ず連絡するよう、指導すること（「相互作用（7）」の項参照）。

17.5 妊娠及び妊娠に関連する出血

- 患者が本剤服用中に妊娠した、あるいは妊娠を希望する場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。
- 患者が本剤服用中に失血の徴候又は症状を認めた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること（「警告及び使用上の注意（5.4）」の項参照）

17.6 授乳

患者が本剤服用中に授乳する、あるいは授乳することを考えている場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.3）」の項参照）。

17.7 妊娠する可能性のある女性

妊娠する可能性がある女性が、本剤を服用する必要がある場合は、妊娠計画について医師と相談すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

原薬の製造国：ドイツ

最終製剤の製造者： Janssen Ortho, LLC
Gurabo, PR 00778

販売者： Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

ライセンス提供者： Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

Company Core Data Sheet

Xarelto

Rivaroxaban (SPAF [REDACTED])

15 mg film-coated tablet
20 mg film-coated tablet

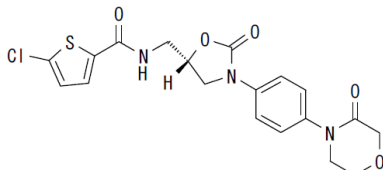
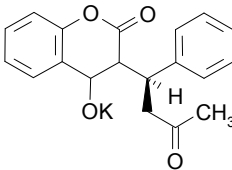
Version [REDACTED]

[REDACTED] dated: [REDACTED] 20 [REDACTED]



1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧 —リバーロキサバン、ワルファリンカリウム—

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
販売名	イグザレルト®錠 10mg イグザレルト®錠 15mg	日本薬局方ワルファリンカリウム錠 ワルファリンカリウム錠 0.5mg 「HD」 ワルファリンカリウム錠 1mg 「HD」 ワルファリンカリウム錠 2mg 「HD」 ワーファリン錠 0.5mg ワーファリン錠 1mg ワーファリン錠 5mg 等
会社名	バイエル薬品株式会社	ニプロファーマ株式会社、 エーザイ株式会社 等
承認年月日	—	1982年8月17日 等
再評価年月 再審査年月	— —	1980年8月 —
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式		 及び 鏡像異性体
剤型・含量	フィルムコーティング錠、 1錠中リバーロキサバン 10mg 又は 15mg 含有	1錠中ワルファリンカリウム 0.5mg、1mg、2mg、 又は 0.5mg、1mg、5mg 含有 等
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	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞 栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等） の治療及び予防
用法・用量	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。 用法・用量に関連する使用上の注意 (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。[「慎重投与」及び「臨 床成績」の項参照] (2) クレアチニンクリアランス 15～ 29mL/min の患者では、本剤の血中濃度 が上昇することが示唆されており、こ れらの患者における有効性及び安全性 は確立していないので、本剤投与の適 否を慎重に検討した上で、投与する場 合は、10mg を 1日 1回投与する。[「慎 重投与」及び「薬物動態」の項参照]	投与量や投与回数のコントロールに用いられ るのは、Quick 1 段法によるプロトロンビン時 間の測定やトロンボテストである。 治療域は前者では正常値に対する比が 2 倍前 後、活性に換算して 15～30%とするものが多 く、後者では 10%前後とするものが多い。 投与法は、ワルファリンカリウムとして、成 人初回 20～40mg を経口投与し、1 両日休薬し て凝固能が治療域に入ったのを確認して 1～ 5mg 程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方 法と、初めから 5～6mg を毎日 1 回経口投与し、 数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を 経口投与する方法とがある。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大 きく、同一個人でも変化することがあるので、 プロトロンビン時間測定、トロンボテストな どを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸 脱しないよう努力する。 抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与 時ヘパリンを併用することがある。

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
		<p>小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。 12 カ月未満：0.16mg/kg/日 1 歳以上 15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。 プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的に INR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。 ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。
警告	<p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]</p>	<p>本剤とカペシタビンの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照）</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。] 凝固障害を伴う肝疾患の患者[出血の危 	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）[本剤を投

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
	<p>険性が増大するおそれがある。]</p> <p>(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 [出血の危険性が増大するおそれがある。]</p> <p>(5) 腎不全 (クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満) の患者 [使用経験がない。]</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(7) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、アタザナビル、インジナビル等) を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(8) アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等) の経口又は注射剤を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(9) 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]</p>	<p>与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]</p> <p>2. 出血する可能性のある患者 (内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等) [出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。]</p> <p>3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者 [ビタミン K 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。]</p> <p>4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]</p> <p>5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ (メナテトレン) 製剤を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 出血リスクが高い患者 止血障害、凝固障害、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、活動性の潰瘍性消化管障害、血管性網膜症、もしくは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、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 [出血の危険性が増大する。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランス 15~49mL/min) [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>(3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(4) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミン K 欠乏時等 [本剤の作用が増強することがある。]</p> <p>2) ビタミン K 摂取時等 [本剤の作用が減弱することがある。]</p> <p>3) 悪性腫瘍の患者 [病態から凝血能の亢進状態になることがある。]</p> <p>4) 産褥婦 [出血しやすく、出血量が多くなることがある。]</p> <p>5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。]</p>

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
	<p>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。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。</p> <p>(2) 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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 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。 3) 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。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。 4) 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。 <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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</p>	<p>6) 新生児 （「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。 2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。 3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。 4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。 7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 <p>3. 相互作用</p> <p>他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体のS体）は、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9によって代謝される。</p>

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)																																							
	<p>の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがあるので、注意すること。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。[「相互作用」の項参照]</p> <p>(7) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。</p> <p>(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。</p> <p>3. 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-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="336 1375 879 1906"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン等</td> <td>これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。</td> <td>CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売)等</td> <td>[「薬物動態」の項参照]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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 アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン等	これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。	アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売)等	[「薬物動態」の項参照]		<p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="884 383 1426 680"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤 メナテトレン (グラケール)</td> <td>本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤の投与を中止すること。</td> <td>ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="884 712 1426 2002"> <thead> <tr> <th>薬効分類</th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">催眠鎮静剤</td> <td>バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 ・フェノバルビタール等</td> <td>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>抱水クロラールトリクロホスナトリウム</td> <td>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">抗てんかん剤</td> <td>カルバマゼピン プリミドン</td> <td>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td>エトトイン</td> <td>本剤の作用を増強することがある。また、エトトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム</td> <td>本剤の作用を増強することがあるの</td> <td>相手薬剤が血液凝固因子 (フィブリ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテトレン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 ・フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	抱水クロラールトリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	抗てんかん剤	カルバマゼピン プリミドン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるの	相手薬剤が血液凝固因子 (フィブリ
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 アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン等	これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。																																							
アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売)等	[「薬物動態」の項参照]																																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																							
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテトレン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。																																							
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																						
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 ・フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																																						
	抱水クロラールトリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。																																						
抗てんかん剤	カルバマゼピン プリミドン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																																						
	フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。																																						
	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。																																						
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるの	相手薬剤が血液凝固因子 (フィブリ																																						

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)			ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)			
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			解熱鎮痛消炎剤		で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ノゲン)の肝生合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アセトアミノフェン セレコキシブ		本剤の作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。	
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	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	トラマドール塩酸塩			機序不明	
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル硫酸塩 チクロピジン塩酸塩等 サリチル酸誘導体 アスピリン等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	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。	ブコローム			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤(アルテプラナーゼ等)	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	メロキシカム ロルノキシカム			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
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		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可能性がある。	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナク ナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェン ナトリウム水和物等			相手薬剤が本剤の副作用である消化管出血を助長することがある。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	
フルコナゾール	これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤10mg 1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投与すること。[「薬物動態」の項参照]	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。				相手薬剤が本剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白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	リファンピシンとの併用により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。[「薬物動態」の項参照]	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖蛋白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。			精神薬 トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるの	機序不明

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)			ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)		
	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	併用により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。	神経用剤 メチルフェニデート塩酸塩 三環系抗うつ剤・アミトリプチリン塩酸塩等 パロキセチン塩酸塩水和物 フルボキサミンマレイン酸塩 モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO阻害剤)	で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 本剤の作用を増強することがあるの で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明
	<p>4. 副作用</p> <p>国内データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 15mg (クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 10mg) が 1 日 1 回投与された 639 例中 326 例 (51.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、鼻出血 88 例 (13.8%)、皮下出血 50 例 (7.8%)、歯肉出血 40 例 (6.3%)、血尿 24 例 (3.8%)、結膜出血 23 例 (3.6%)、尿中血陽性 18 例 (2.8%)、貧血 17 例 (2.7%)、創傷出血 15 例 (2.3%)、咯血 14 例 (2.2%)、口腔内出血 12 例 (1.9%)、痔出血 11 例 (1.7%)、便潜血陽性 9 例 (1.4%)、網膜出血 7 例 (1.1%)、メレナ 7 例 (1.1%)、便潜血 7 例 (1.1%)、出血 7 例 (1.1%) 等であった。(承認時)</p> <p>外国データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤 20mg (クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 15mg) が 1 日 1 回投与された 7,111 例中 2,096 例 (29.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、鼻出血 537 例 (7.6%)、歯肉出血 196 例 (2.8%)、血尿 195 例 (2.7%)、血腫 124 例 (1.7%)、斑状出血 117 例 (1.6%)、挫傷 94 例 (1.3%)、貧血 92 例 (1.3%)、直腸出血 89 例 (1.3%)、胃腸出血 81 例 (1.1%)、結膜出血 77 例 (1.1%) 等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血 (0.13%)、脳出血 (0.10%)、出血性卒中 (0.10%)、関節内出血 (0.21%)、眼出血 (0.27%)、網膜出血 (0.12%)、直腸出血 (1.15%)、胃腸出血 (1.05%)、上部消化管出血 (0.55%)、メレナ (0.68%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.19%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血</p>			不整脈用剤 アミオダロン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キノジン硫酸塩水和物 高脂血症用剤 コレステラミン シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム ベザフィブ フラート イ ブ ラ ー ク ロ フ イ ブ ラ ー ト 系 フェノフィ ブ ラ ー ト 等 デキストラン硫酸エステルナトリウム	本剤の作用を増強することがあるの で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 本剤の作用を減弱することがあるの で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 本剤の作用を増強することがあるの で、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明 相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。 機序不明 相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 機序不明 相手薬剤の抗凝固 (抗トロンビン) 作用による。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
				消化性	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるの で、併用する場合に

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)				ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)																
<p>(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。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の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。</p> <p>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。</p> <p>2) 肝機能障害・黄疸：ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 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ので、観察を十分に行い、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。</p> <p>(2) その他の副作用^{注1)}</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>					潰瘍用剤	シメチジン	は血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。													
	鎮吐剤	アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。	副腎皮質ホルモン	・プレドニゾン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。													
ホルモン剤	甲状腺製剤 ・レボチロキシ ナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミンK依存性血液凝固因子の異化を促進する。	抗甲状腺製剤 ・チアマゾール等		本剤の作用を増強することがある。甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し見かけ上本剤の作用が減弱することがある。併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。														
グルカゴン	蛋白同化ステロイド ・ナンドロロンデカン酸エステル等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	ダナゾール			相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。相手薬剤が抗凝固														
1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	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	口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇		循環器	血腫	低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈	
呼吸器	鼻出血	咯血、呼吸困難		血液	貧血	鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR増加	血小板増加症	血小板数増加	肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、ALP 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、腎クレアチニン・クリアランス減少	尿路出血、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇		生殖器	性器出血	月経過多	
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、擦過															

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)				ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)			
		傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫			男性ホルモン・メチルテストステロン等		能を亢進するとの報告がある。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。	
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹（全身性そう痒症等）		トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	けん怠感、創部分泌、発熱		ビタミンK及びビタミンK含有製剤 フィトナジオン（ビタミンK ₁ ） メナテトロン（ビタミンK ₂ ） 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子合成能の阻害作用と拮抗する。	
<p>注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相臨床試験2試験の成績を合算している。</p> <p>注2) 主に、非弁膜症性心房細動以外の患者（下肢整形外科大手術施行後の患者等）を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明</p>								
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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。</p>								
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>								
<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。 〔使用経験がない。〕</p>								
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候と症状：本剤を過量投与した場合、出血性合併症が生じるおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤</p>								
					ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子等）阻害作用による。	
					低分子量ヘパリン ・ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ・ダナパロイドナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。	
					Xa阻害剤 ・フォンダパリヌクスナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。	
					抗トロンピン剤 ・アルガトロバン水和物		相手薬剤の血液凝固因子（トロンピン）阻害作用による。	
					血小 板凝 集抑 制作 用を 有す アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小 板凝 集抑 制作 用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	
					イコサペント	相互に出血傾向を	相手薬剤の血小板	

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)	
	<p>は知られていない。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。</p> <p>(1) 適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の消失半減期は5～13時間である。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>蛋白結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時: 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>る酸エチル 薬剤 オザグレルナ トリウム クロピドグレル 硫酸塩 サルボグレラ ート塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン 塩酸塩 ベラプロスト ナトリウム リマプロスト アルファデクス等</p> <p>血 ウロキナーゼ 栓 アルテプラゼ 溶 ゼ 解 モンテプラゼ等 剤</p> <p>乾燥濃縮人活性化 蛋白質C</p> <p>トロンボモデュ リン アルファ</p> <p>パトロキソピン</p>	<p>増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。</p> <p>凝集抑制作用による。</p> <p>相手薬剤のフィブリン溶解作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固因子(トロンビン)生成阻害作用による。</p> <p>相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固因子(フィブリノゲン)分解作用による。</p>
		<p>痛風治療剤</p> <p>アロプリノール</p> <p>プロベネシド</p> <p>ベンズプロマロン</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。</p> <p>相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。</p> <p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。</p>
		<p>酵素製剤</p> <p>プロナーゼ</p> <p>プロメライン</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p> <p>相手薬剤のフィブリン溶解作用による。</p>
		<p>糖尿病用剤</p> <p>スルホニル尿素系糖尿病用剤</p> <p>・グリベンクラミド</p> <p>・グリメピリド</p> <p>・クロルプロパミド</p> <p>・トルブタミド等</p>	<p>本剤の作用を増強することがある。また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能</p> <p>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。</p> <p>本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)	
			の変動に十分注意しながら投与すること。
		抗リウマチ剤	オーラノフィン 動物試験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。
			レフルノミド 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
		抗腫瘍剤	アザチオプリンメルカプトプリン 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。
			タモキシフェンクエン酸塩 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			トレミフェンクエン酸塩 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			ゲフィニチブ 機序不明
			エルロチニブ塩酸塩 INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			フルタミド 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 カペシタピン 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
			フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 フルオロウラシル 機序不明
			イマチニブメシル酸塩 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
			アレク ザフィルルカスト 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)	
		ギ ー 用 薬 トラニラスト	は血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 機序不明
		オザグレル塩酸 塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
		抗 生 物 質 製 剤 アミノグリコシド系 クロラムフェニコール系 セフェム系 テトラサイクリン系 ペニシリン系 マクロライド系 エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン アジスロマイシン テリスロマイシン等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミンK産生が抑制される。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 機序不明
		抗 結 核 剤 リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
		アミノサリチル酸類 ・パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等 イソニアジド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		化 学 療 法 剤 キノロン系抗菌剤 ナリジクス酸 オフロキサシン シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等 サルファ剤及びその配合剤	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 機序不明 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を

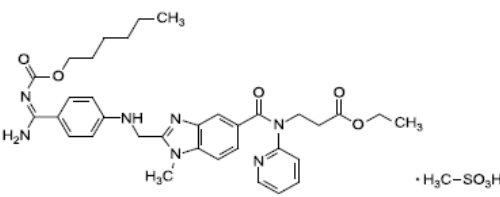
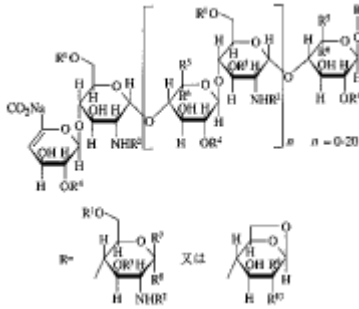
一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)			
		・スルファメトキザゾール・トリメトプリム・サラゾスルファピリジン等		阻害する。	
		抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
			イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		抗HIV薬	ネビラビン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3Aに影響する。
			サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンブレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			アタザナビル硫酸塩		機序不明
			リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
		抗原虫剤	キニーネ塩酸水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
			メトロニダゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。
			納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)												
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="895 351 1086 517">インターフェロン ジスルフィラム イプリフラボン</td> <td data-bbox="1091 351 1254 517">本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td data-bbox="1259 351 1426 517">相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="895 524 1086 757">アルコール</td> <td data-bbox="1091 524 1254 757">本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。</td> <td data-bbox="1259 524 1426 757">アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="895 763 1086 943">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</td> <td data-bbox="1091 763 1254 943">本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td data-bbox="1259 763 1426 943">相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="895 949 1086 1240">納豆 ビクロレラ食品 タミ 青汁 K 含有食品</td> <td data-bbox="1091 949 1254 1240">本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。</td> <td data-bbox="1259 949 1426 1240">左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。</td> </tr> </table> <p data-bbox="884 1279 1007 1312">4. 副作用</p> <p data-bbox="922 1317 1437 1379">本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p data-bbox="895 1384 1254 1417">1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p data-bbox="916 1422 1026 1451">(1) 出血</p> <p data-bbox="967 1456 1437 1720">脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査（トロンボテスト等）を行うことが望ましい。</p> <p data-bbox="916 1727 1078 1760">(2) 皮膚壊死</p> <p data-bbox="967 1765 1437 1962">本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓が生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。</p> <p data-bbox="916 1968 1185 2002">(3) 肝機能障害、黄疸</p>	インターフェロン ジスルフィラム イプリフラボン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 機序不明	アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。	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	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。	納豆 ビクロレラ食品 タミ 青汁 K 含有食品	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。
インターフェロン ジスルフィラム イプリフラボン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 機序不明												
アルコール	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。												
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	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。												
納豆 ビクロレラ食品 タミ 青汁 K 含有食品	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。												

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)												
		<p>AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-Pの上昇を伴う肝機能障害、黄疸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、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="887 593 1422 857"> <thead> <tr> <th data-bbox="887 593 1023 658">種類 \ 頻度</th> <th data-bbox="1026 593 1422 658">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="887 663 1023 728">過敏症^{注)}</td> <td data-bbox="1026 663 1422 728">発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 732 1023 763">肝臓</td> <td data-bbox="1026 732 1422 763">AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 768 1023 799">消化器</td> <td data-bbox="1026 768 1422 799">悪心、嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 804 1023 835">皮膚</td> <td data-bbox="1026 804 1422 835">脱毛</td> </tr> <tr> <td data-bbox="887 840 1023 871">その他</td> <td data-bbox="1026 840 1422 871">抗甲状腺作用</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与 本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。] 2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。]</p> <p>7. 小児等への投与 新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。</p> <p>8. 過量投与 本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏功し、一般的には数時間以内で回復する。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時</p>	種類 \ 頻度	頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇	消化器	悪心、嘔吐、下痢	皮膚	脱毛	その他	抗甲状腺作用
種類 \ 頻度	頻度不明													
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱													
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇													
消化器	悪心、嘔吐、下痢													
皮膚	脱毛													
その他	抗甲状腺作用													

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
		<p>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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>【本剤使用にあたって】</p> <p>1. 患者への注意 使用上の注意記載内容のほか、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスをを行うこと。</p> <p>1) 必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れたときの対応の仕方も併せて）。</p> <p>2) 定期的に診察を受け、凝血能検査（トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。</p> <p>3) 手術や抜歯をするときは、事前に主治医に相談すること。</p> <p>4) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。</p> <p>5) 納豆、クロレラ食品及び青汁等は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。</p> <p>2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。</p>
添付文書の 作成年月		2011年7月
備考		対照薬

表 1.7-2 同種同効品一覧 —ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、エノキサパリンナトリウム—

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etexilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
販売名	プラザキサ®カプセル 75mg プラザキサ®カプセル 110mg	クレキサン®皮下注キット 2000IU
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社
承認年月日	2011年1月21日	2008年1月25日
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
構造式	 <p>・H₃C-SO₃H</p>	 <p>R¹, R³, R⁴ = SO₃Na 又は H R² = SO₃Na 又は COCH₃ R⁵ = CO₂Na, R⁶ = H 又は R⁵ = H, R⁶ = CO₂Na R⁷ = H, R⁸ = OH 又は R⁷ = OH, R⁸ = H R⁹ = H, R¹⁰ = NHSO₃Na 又は R⁹ = NHSO₃Na, R¹⁰ = H</p>
剤型・含量	硬カプセル剤、 1 カプセル中ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 86.48mg 又は 126.83mg (ダビガトランエテキシラートとして 75mg 又は 110mg)	注射剤 (プレフィルドシリンジ) 、 1 シリンジ (0.2mL) 中エノキサパリンナト リウム 2000IU (抗第 Xa 因子活性) 含有
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	<ul style="list-style-type: none"> • 下記の下肢整形外科手術施行患者における 静脈血栓塞栓症の発症抑制 股関節全置換術、膝関節全置換術、股 関節骨折手術 • 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹 部手術施行患者における静脈血栓塞栓症 の発症抑制 <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 腹部手術のうち帝王切開術施行患者におけ る有効性・安全性は確立していないため、こ れらの患者に投与する場合には、リスクとベ ネフィットを十分考慮すること。[使用経験 は少ない]。</p>

<p>一般的名称</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)</p>	<p>エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)</p>
<p>用法・用量</p>	<p>通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150mg(75mgカプセルを2カプセル)を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110mg(110mgカプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス30-50mL/min)のある患者 ・ P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者 <p>【「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照】</p> <p>(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 70歳以上の患者 ・ 消化管出血の既往を有する患者 <p>【「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照】</p>	<p>通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国内臨床試験において、15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。 2. 原則として、術後24~36時間に手術創等からの出血がないことを確認してから投与を開始すること。 3. 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス30~50mL/minの患者に投与する場合は、国内臨床試験成績も踏まえて、症例毎の血栓リスク及び出血リスクを勘案して適用を慎重に判断すること。なお、出血の危険性が高いと考えられる場合には、投与間隔を延長することが望ましい(エノキサパリンナトリウムとして2000IUを1日1回投与する)。【【禁忌】、「1. 慎重投与」、【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照】 4. 活性化凝固時間(ACT)、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)等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみ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。【【薬効薬理】の項参照】
<p>警告</p>	<p>本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>【「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照】</p>	<p>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。【「2. 重要な基本的注意」の項参照】</p>

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)のある患者 [本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変(6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む)の患者</p> <p>(5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が增大する。]</p> <p>(6) イトラコナゾール(経口剤)を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分又はヘパリン、ヘパリン誘導体(低分子量ヘパリン等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 出血している患者(頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等)[出血が助長されるおそれがある。]</p> <p>3. 急性細菌性心内膜炎患者[血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]</p> <p>4. 重度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)のある患者[血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>5. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の既往歴のある患者[HITが起こるおそれがある。]</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 中等度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30-50mL/min)のある患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2) P-糖蛋白阻害剤(経口剤)を併用している患者[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)</p> <p>(3) 高齢者 [出血の危険性が高い。] (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(4) 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者 [出血の危険性が增大するおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 出血する可能性のある患者 止血障害、消化性潰瘍の既往のある患者、虚血性脳卒中発症後日の浅い患者、コントロール出来ない高血圧症、糖尿病性網膜症、脳・眼科手術後日の浅い患者、止血に影響を与える薬剤を投与されている患者[血管や臓器の障害箇所]に出血が起こるおそれがある。]</p> <p>(2) 重篤な肝障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血が起こるおそれがある。]</p> <p>(3) 軽度又は中等度の腎障害のある患者[排泄が遅延し、血中濃度が上がることにより出血が起こるおそれがある。]</p> <p>(4) 高齢者[高齢者では出血リスク増大のお</p>

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
	<p>(5) 出血の危険性が高い患者 [「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。</p> <p>(2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。 [「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 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、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。 本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。 [「過量投与」の項参照]</p> <p>(4) 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(5) 本剤と併用することにより、本剤の抗</p>	<p>それがある。「5. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(5) 低体重の患者 [相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。[「4. 副作用」の項参照]</p> <p>(2) 脊椎・硬膜外麻酔等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による長期又は永続的な麻痺等の神経障害があらわれるおそれがあるため、以下の点に留意すること。</p> <p>1) 出血のリスクを避けるために、カテーテルの挿入又は抜去は本剤の抗凝固作用が低下した時点で行うこと。 本剤の初回投与開始2時間前までには、脊椎・硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後にカテーテルを抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後2時間以上経過した後行うこと。 また、やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後に行うこと。その後の本剤投与はカテーテル挿入後2時間以上経過した後行うこと。</p> <p>2) 次の場合では、神経障害のリスクがより高くなる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脊椎手術の既往又は脊柱変形のある患者 ・ 術後のカテーテル留置 ・ 止血に影響を及ぼす薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤等）との併用 ・ 血管損傷を伴う針の刺入やカテーテルの挿入又は頻回の刺入 <p>3) 併用する場合には、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候及び症状を十分に観察すること。</p> <p>(3) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を含む血小板減少のリスクがあるので、本剤投与開始前及び投与中は1週間に1回程度は臨床検査を実施するなど観察</p>

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)																		
	<p>凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン 2g/dL 以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。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。 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(7) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える際には、本剤投与後 12 時間の間隔を空けること。</p> <p>(9) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の 2 時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。</p> <p>(10) ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗薬を投与中止し、INR が 2.0 未満になれば投与可能である。</p> <p>(11) ベラパミル塩酸塩（経口剤）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤 1 回 110mg 1 日 2 回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から 3 日間はベラパミル塩酸塩服用の 2 時間以上前に本剤を服用させること。 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(12) aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時 aPTT が 80 秒を超える場合は大出血が多かつ</p>	<p>を十分に行い、血小板数の著明な減少が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、投与終了後も血小板数の減少のリスクが継続するおそれがある。</p> <p>(4) 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（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい。[「4. 副作用」の項参照]</p> <p>(5) 「高リスク」以上の泌尿器科及び婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="898 1003 1422 1601"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるため、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン ナトリウム水和物 ジクロフェナク ナトリウム等</td> <td>出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 国内臨床試験において、安全性評価対象症例 903 例中 496 例（54.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血腫・出血（皮下出血 33 例、処置後出血 28 例、斑状出血 21 例、切開部位出血 13 例等）137 例（15.2%）、ALT (GPT) 上昇 89 例（9.9%）、γ-GTP 上昇 88 例（9.7%）、血小板数増加 72 例（8.0%）、貧血 67 例（7.4%）等であった。（効能・</p>	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 ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。	血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。	サリチル酸誘導体 アスピリン等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン ナトリウム水和物 ジクロフェナク ナトリウム等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。
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 ワルファリン等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。																		
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。																		
サリチル酸誘導体 アスピリン等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。																		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。																		
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ロキソプロフェン ナトリウム水和物 ジクロフェナク ナトリウム等	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。	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。																		

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)																																	
	<p>た。</p> <p>(13) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。</p> <p>(14) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が增大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の 24 時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の 2 日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。</p> <p>(15) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く 1 回量を服用するとともに次の服用まで 6 時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して 2 回量を服用しないよう指導すること。</p> <p>3. 相互作用 本剤は P-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素 P-450 による代謝を受けない。 [「薬物動態」の項参照] [併用禁忌] (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="347 1556 879 1803"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) イトラコナゾール (経口剤)</td> <td>併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。</td> <td>本剤による抗凝固作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>[併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="347 1870 879 2007"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤</td> <td>これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン 2g/dL 以上</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) イトラコナゾール (経口剤)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン 2g/dL 以上	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤	<p>効果追加承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状 …ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれも頻度不明^{注1)}) があらわれるおそれがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 血腫・出血…国内臨床試験において皮下出血 (3.7%)、処置後出血 (3.1%)、消化管出血 (0.1%) 等、海外で脊髄硬膜外血腫、後腹膜出血、頭蓋内出血 (いずれも頻度不明^{注1)}) 等の血腫・出血が報告されている。出血は、手術部位以外でも起こる可能性があり、致死的な場合もある。また、合併症、侵襲性処置、止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者では、出血する可能性があるため観察を十分に行い、出血又は出血の悪化等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。</p> <p>3) 血小板減少…血小板減少 (0.3%) があらわれることがある。また、免疫機序を介した血小板減少症とそれに伴う動脈血栓により、梗塞又は四肢の虚血が起こることがあるので、投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少が認められた場合には、その後の投与を中止すること。</p> <p><small>注 1) 海外において認められた副作用のため頻度不明</small></p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>1) 国内データ</p> <table border="1" data-bbox="895 1585 1425 2007"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、めまい</td> <td>感覚減退、不眠</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>紅斑、そう痒症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td>四肢痛</td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td> <td>肝機能異常、ビリルビン上昇</td> </tr> </tbody> </table>		1%~10%未満	1%未満	精神神経系	頭痛、めまい	感覚減退、不眠	血液	血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加		過敏症	紅斑、そう痒症	発疹	消化器	便秘	下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛	筋・骨格系	四肢痛	背部痛	肝臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) イトラコナゾール (経口剤)	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
血小板凝集抑制作用を有する薬剤	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン 2g/dL 以上	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤																																	
	1%~10%未満	1%未満																																	
精神神経系	頭痛、めまい	感覚減退、不眠																																	
血液	血小板数増加、貧血、白血球数減少、白血球数増加																																		
過敏症	紅斑、そう痒症	発疹																																	
消化器	便秘	下痢、悪心・嘔吐、消化不良、腹痛																																	
筋・骨格系	四肢痛	背部痛																																	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇																																	

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)		エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)										
	アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等	の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合に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投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	と併用すると出血を助長するおそれがある。	腎臓 投与部位	血中尿素上昇 疼痛・硬結・そう痒感・熱感								
	抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリスクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	その他	末梢性浮腫、発熱、熱感、血中カルシウム減少 血中カリウム減少、CRP 上昇、創部分泌、動悸、胸痛、創合併症、末梢冷感、湿疹、トリグリセリド上昇								
	P-糖蛋白阻害剤(経口剤) ベラパミル塩酸塩	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤 1 回 110mg 1 日 2 回投与を考慮すること。また、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から 3 日間はベラパミル塩酸塩服用の 2 時間以上前に本剤を服用させること。[「薬物動態」の項参照]	本剤による抗凝固作用が増強することがある。	<p style="text-align: center;">2) 海外データ</p> 海外臨床試験及び海外市販後自発報告で認められた主な副作用は次のとおりである。 <table border="1" data-bbox="884 808 1431 1211"> <tr> <td data-bbox="884 808 1002 947">出血</td> <td data-bbox="1002 808 1431 947"> 合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む） </td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 947 1002 981">血小板減少</td> <td data-bbox="1002 947 1431 981"> 一過性で中等度の血小板減少 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 981 1002 1077">投与部位</td> <td data-bbox="1002 981 1431 1077"> 疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死^{注2)} </td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1077 1002 1211">その他</td> <td data-bbox="1002 1077 1431 1211"> アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇 </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">注2) 主に注射部位にみられるが、他のヘパリン製剤でもみられるものであり、このような場合は直ちに投与を中止すること。</p>		出血	合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）	血小板減少	一過性で中等度の血小板減少	投与部位	疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死 ^{注2)}	その他	アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇
出血	合併症・侵襲性処置・止血に影響を及ぼす併用薬等の出血リスクを有する患者での出血、後腹膜出血あるいは頭蓋内出血を含む重篤な出血（致死的な例も含む）												
血小板減少	一過性で中等度の血小板減少												
投与部位	疼痛、血腫、中等度の刺激感、本剤の貯留でない炎症性硬結、浸潤及び疼痛を伴う紫斑あるいは紅斑を初期症状とする皮膚壊死 ^{注2)}												
その他	アナフィラキシー様反応を含む皮下（水疱性皮疹）あるいは全身性アナフィラキシー反応、皮膚血管炎、無症候性で一過性の血小板数及び肝酵素の上昇、血中カリウム上昇												
	P-糖蛋白阻害剤(経口剤) アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス、	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤 1 回 110mg 1 日 2 回投	本剤による抗凝固作用が増強することがある。	<p>5. 高齢者への投与</p> 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。 <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。〔動物実験（ラット）で ³⁵ S-エノキサパリンナトリウムを投与したとき、微量の放射活性の乳汁中への移行が報告されている。〕 <p>7. 小児への投与</p> 小児等に対する安全性は確立していない。									

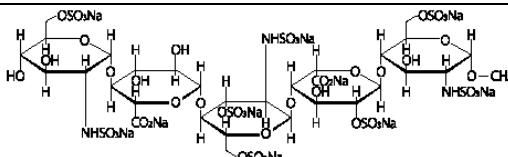
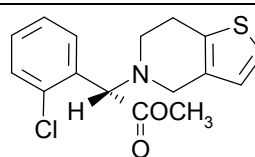
一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)		エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)										
	シクロスポリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル等	与を考慮すること。	<p>8. 過量投与</p> <p>症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要のある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。プロタミン硫酸塩 1mg は本剤の 100IU の効果を抑制するが、以下の表を参考の上、プロタミン硫酸塩を投与すること。プロタミン硫酸塩投与 2～4 時間度に測定した aPTT が延長したままである場合、本剤 100IU につきプロタミン硫酸塩 0.5mg の割合で 2 回目の投与ができる。なお、本剤の抗第 Xa 因子活性は、高用量のプロタミン硫酸塩を投与しても、完全に中和されるわけではない（最大約 60%）。</p> <table border="1" data-bbox="895 1003 1425 1256"> <thead> <tr> <th>本剤投与後の時間</th> <th>プロタミン硫酸塩の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 時間以内</td> <td>プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> <tr> <td>8 時間～12 時間</td> <td>プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> <tr> <td>12 時間以上</td> <td>プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。</td> </tr> <tr> <td>追加の中和が必要な場合</td> <td>プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与後の時間	プロタミン硫酸塩の投与量	8 時間以内	プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。	8 時間～12 時間	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。	12 時間以上	プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。	追加の中和が必要な場合	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。
本剤投与後の時間	プロタミン硫酸塩の投与量												
8 時間以内	プロタミン硫酸塩 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。												
8 時間～12 時間	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。												
12 時間以上	プロタミン硫酸塩の投与は必要ないと考えられる。												
追加の中和が必要な場合	プロタミン硫酸塩 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。												
	P-糖蛋白阻害剤（経口剤） クラリスロマイシン	上記の P-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。											
	P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート）含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。											
	<p>4. 副作用</p> <p>非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本人 326 例を含む総症例 18, 113 例）において、12, 043 例に本剤が投与された。12, 043 例中、副作用が報告された症例は 2, 575 例（21.4%）であった。主な副作用は、消化不良 365 例（3.0%）、下痢 136 例（1.1%）、上腹部痛 134 例（1.1%）、鼻出血 133 例（1.1%）、悪心 131 例（1.1%）であった。日本人 324 例中 216 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 86 例（39.8%）であった。主な副作用は、消化不良 12 例（5.6%）、悪心 8 例（3.7%）、胸痛 7 例（3.2%）、上腹部痛 6 例（2.8%）であった。</p> <p>非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（総症例 174 例）では 104 例に本剤が投与された。104 例中、副作用が報告された症例は 30 例（28.8%）であった。主な副作用は、皮下出血 7 例（6.7%）、血尿 3 例（2.9%）、消化不良 3 例（2.9%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血（消化管出血、頭蓋内出血）：消</p>		<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 本剤は筋肉内に注射しないこと。</p> <p>(2) 投与部位 1) 腹部に皮下投与するが、同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。</p> <p>2) 注射後、投与部位をもまないこと。</p> <p>(3) 投与時 1) 薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。</p> <p>2) 親指と人差し指で軽く皮膚をつまみ、針の全長を皮下組織へ垂直に刺すこと。注射が完了するまで皮膚を離さないこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第 Xa 因子活性）でも他のヘパリン類とは互換性がないため、本剤の用法及び用量</p>										

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)																																				
	<p>化管出血 (1.6%)、頭蓋内出血 (頻度不明^{注)}) 等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、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。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="352 1039 874 1989"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血、凝血異常、好酸球増加症</td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>浮動性めまい、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>結膜出血、結膜ポリープ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>うっ血性心不全、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>高血圧、創傷出血</td> <td>血腫、出血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td>鼻出血 (1.3%)</td> <td>口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感</td> <td>咯血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)</td> <td>便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚</td> <td>腹痛</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症	免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣	神経系障害		浮動性めまい、傾眠		眼障害		結膜出血、結膜ポリープ		心臓障害		うっ血性心不全、動悸		血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血	呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血	胃腸障害	消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚	腹痛	<p>に従うこと。</p> <p>(2) 適応外であるが、海外で人工心臓弁置換患者に血栓予防の目的で本剤を投与した症例において、人工心臓弁に血栓を生じたとの報告がある。その症例のうち妊婦において、生じた血栓により母親及び胎児死亡が報告されているが、この報告例には、海外臨床試験で本剤を 1 回 100IU/kg、1 日 2 回投与した時の死亡例を含む。人工心臓弁置換妊婦は、血栓塞栓症のリスクがより高い可能性がある。</p> <p>(3) 本剤投与中に可逆性のトランスアミナーゼ上昇が報告されている。</p>
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																			
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症																																			
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣																																			
神経系障害		浮動性めまい、傾眠																																				
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ																																				
心臓障害		うっ血性心不全、動悸																																				
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血																																			
呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血																																			
胃腸障害	消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚	腹痛																																			

<p>一般的名称</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンサルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)</p>			<p>エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)</p>
	<p>肝胆道系障 害</p>		<p>胆嚢ポリープ、 肝障害</p>	
	<p>皮膚及び皮 下組織障害</p>	<p>皮下出血 (3.1%)</p>	<p>発疹、湿疹、蕁 麻疹、皮膚乾 燥、皮膚出血</p>	
	<p>筋骨格系及 び結合組織 障害</p>		<p>背部痛、関節腫 脹、筋痙縮</p>	<p>出血性関節出 症</p>
	<p>腎及び尿路 障害</p>	<p>血尿 (1.3%)</p>	<p>腎機能障害、腎 不全、排泄困難</p>	<p>尿生殖器出 血</p>
	<p>生殖系及び 乳房障害</p>		<p>良性前立腺肥 大症、女性化乳 房</p>	
	<p>全身障害及 び投与局所 様態</p>	<p>胸痛 (2.2 %)、浮腫 (1.6%)</p>	<p>異常感、熱感、 胸部不快感、疲 労、歩行障害</p>	<p>注射部位出 血、カテー テル留置部 位出血</p>
	<p>臨床検査</p>		<p>血中ビリルビ ン増加、便潜血 陽性、γ-グル タミルトラン スフェラーゼ 増加、ヘモグロ ビン減少、肝酵 素上昇、血小板 数減少</p>	
	<p>傷害、中毒 及び処置合 併症</p>		<p>硬膜下血腫、創 傷</p>	<p>外傷性血 腫、切開部 位出血</p>
<p>注) 海外において認められている副作用のため頻度不明</p>				
<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 [「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]</p>				
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]</p>				

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩 (Dabigatran Etxilate Methanesulfonate)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。]</p> <p>8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。 (2) 処置 出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、本剤は大部分が腎臓から排せされるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 (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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装^{注)}のまま調剤を行うことが望ましい。 注) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。</p> <p>服用時 カプセルを開けて服用しないこと。</p>	
添付文書の 作成年月	2011年9月	2010年7月

表 1.7-3 同種同効品一覧表 —フォンダパリヌクスナトリウム、クロピドグレル硫酸塩—

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
販売名	アリクストラ®皮下注 1.5mg アリクストラ®皮下注 2.5mg アリクストラ®皮下注 5mg アリクストラ®皮下注 7.5mg	プラビックス®錠 25mg プラビックス®錠 75mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社
承認年月日	1.5 及び 2.5mg 製剤：2007年4月18日 5 及び 7.5mg 製剤：2011年1月21日	2006年1月23日
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式		 •H ₂ SO ₄
剤型・含量	注射剤（プレフィルドシリンジ）、 【1.5 及び 2.5mg 製剤】： 1 シリンジ（0.3mL 及び 0.5mL）中フォン ダパリヌクスナトリウム 1.5mg 及び 2.5mg 含有 【5 及び 7.5mg 製剤】 1 シリンジ（0.4mL 及び 0.6mL）中フォン ダパリヌクスナトリウム 5.0mg 及び 7.5mg 含有	フィルムコーティング錠、 1 錠中クロピドグレル 25mg 又は 75mg（クロ ピドグレル硫酸塩 32.63mg 又は 97.88mg） 含有
効能・効果	【1.5 及び 2.5mg 製剤】 静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患 者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 • 下肢整形外科手術施行患者 • 腹部手術施行患者 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 腹部手術のうち帝王切開術施行患者におけ る有効性・安全性は確立していないため、こ れらの患者に投与する場合には、リスクとベ ネフィットを十分考慮すること（使用経験は 少ない）。 【5 及び 7.5mg 製剤】 急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症 の治療 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ショックや低血圧が遷延するような血行動 態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や 肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性 及び安全性は確認されていない。	• 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除 く）後の再発抑制 • 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇 心筋梗塞） 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 • 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇 心筋梗塞）の場合 PCI が適用予定の急性冠症候群（不安定 狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者への投 与は可能である。冠動脈造影により、保 存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選 択され、PCI を適用しない場合には、以 後の投与は控えること。

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
用法・用量	<p>【1.5及び2.5mg製剤】 通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。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1.5mg 1日1回に減量する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 本剤は皮下注射のみに使用し、筋肉内投与はしないこと。</p> <p>(2) 本剤の初回投与は、手術後24時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。また、投与後に患者の状態を十分に観察できるよう、夜間等に初回投与がなされないように配慮することが望ましい。なお、海外臨床試験において手術後6時間以内に本剤を投与したとき、出血の危険性が増大したとの報告がある。</p> <p>(3) 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から十分な時間をあけ、かつ、予定した次の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。</p> <p>(4) 2回目以降の投与は、1日1回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも12時間以上の間隔をあけて投与すること。</p> <p>(5) 本剤投与中は、臨床症状の観察や超音波検査等により、血栓塞栓症の有無を観察し、十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本剤を継続投与すること。なお、下肢整形外科手術施行患者では15日間以上、腹部手術施行患者では9日間以上投与した場合の有効性及び安全性は、国内臨床試験においては検討されていない。</p> <p>(6) 腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチンクリアランス20～30mL/minの患者では、フォンダパリヌクスナトリウムとして1.5mgを1日1回、クレアチンクリアランス30～50mL/minの患者ではフォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgあるいは出血の危険性が高いと考えられる場合には1.5mgを1日1回皮下投与すること</p>	<p>● 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。</p> <p>● 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>● 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。〔「1. 慎重投与」の項参照〕 2. 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。 <p>● 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。 2. ステンント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
	<p>(外国人における成績による) (「禁忌」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。</p> <p>(7) プロトロンビン時間 (PT-INR) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 等の通常の凝固能検査は、本剤に対する感度が比較的 low、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、出血等がみ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 (「薬効薬理」の項参照)。</p> <p>【5 及び 7.5mg 製剤】</p> <p>通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。</p> <p>体重 50kg 未満:5mg、体重 50~100kg:7.5mg、体重 100kg 超:10mg</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(2) 2 回目以降の投与は、1 日 1 回ほぼ一定の時刻に投与することが望ましいが、投与時刻を変更する場合には、前回の投与から少なくとも 12 時間以上の間隔をあけて投与すること。</p> <p>(3) 本剤の投与は 5 日間以上とし、併用するワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達するまで継続投与すること。治療域の決定に関しては、ワルファリンカリウムの添付文書を参照すること。なお、国内臨床試験において、急性肺血栓塞栓症患者では 17 日間以上、急性深部静脈血栓症患者では 15 日間以上投与した経験はない。</p> <p>(4) 本剤と併用するワルファリンカリウムは、本剤投与後 72 時間以内に投与を開始することが望ましい。</p> <p>(5) 国内臨床試験において、本剤 10mg 投与の使用経験はない。体重 100kg 超で中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満) のある患者等では、1 日 7.5mg への減量を考慮すること (「慎重投与」、「臨床成績」の項参照)。</p> <p>〔(1) 及び (6) の注意喚起は 1.5 及び 2.5mg 製剤の (1) 及び (7) と同じ。〕</p>	
警告	<p>【1.5 及び 2.5mg 製剤】</p> <p>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</p>	—

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
	<p>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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>【5及び7.5mg 製剤】 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用は、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ので、行わないこと。</p>	
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>【1.5及び2.5mg 製剤】</p> <p>(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 出血している患者（後腹膜出血、頭蓋内出血、脊椎内出血、あるいは他の重要器官における出血等）[出血を助長するおそれがある。]</p> <p>(3) 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]</p> <p>(4) 重度の腎障害（クレアチンクリアランス 20mL/min 未満）のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。]</p> <p>【5及び7.5mg 製剤】</p> <p>(4) 重度の腎障害（クレアチンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。]</p> <p>〔(1)～(3)の注意喚起は1.5及び2.5mg 製剤と同じ。〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、咯血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）[出血を生じるおそれがある。]</p> <p>(2) 体重 40kg 未満の患者 [国内臨床試験に</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg 1日1回投与などを考慮すること。</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
	<p>において使用経験がほとんどない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p> <p>(3) 腎障害のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]</p> <p>(4) 重度の肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(5) ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型の既往のある患者 [HIT 抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない（「薬効薬理」の項参照）。]</p> <p>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>〔(1)～(6)の注意喚起は 1.5、2.5、5 及び 7.5mg 製剤に共通である。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 【1.5 及び 2.5mg 製剤】</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（手術後の腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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。</p> <p>(2) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるため、十分に注意すること。海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者に出血の危険性が増大したとの報告がある。（「慎重投与」の項参照）</p> <p>(3) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 血小板減少症が起こることがあるので、1 週間に 1 回程度は臨床検査を実施するなど観察を十分に行い、急激な血小板数</p>	<p>(1) 出血傾向及びその素因のある患者</p> <p>(2) 重篤な肝障害のある患者</p> <p>(3) 重篤な腎障害のある患者</p> <p>(4) 高血圧が持続している患者</p> <p>(5) 高齢者</p> <p>(6) 低体重の患者</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[「4. 副作用」の項参照]</p> <p>(2) 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与（投与開始日に 300mg を投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照]</p> <p>(4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照]</p> <p>(5) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)																		
	<p>の減少がみられた場合には、投与を中止すること。</p> <p>(5) 「高リスク」以上の婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>【5 及び 7.5mg 製剤】</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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。</p> <p>(2) 本剤の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、十分に注意すること（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(5) ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量にならないよう、一定の投与間隔をあけること（「臨床成績」の項参照）。</p> <p>〔(3)及び(4)の注意喚起は1.5及び2.5mg製剤と同じ。〕</p> <p>3. 相互作用</p> <p>他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="363 1525 865 1921"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固剤 ヘパリン 低分子ヘパリン ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等</td> <td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。</td> <td>相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔「3. 相互作用」の注意喚起は1.5、2.5、5及び7.5mg製剤に共通である。〕</p>	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 低分子ヘパリン ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。	<p>(6) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(7) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。〔「薬効薬理」の項参照〕</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="901 1021 1433 1615"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）</td> <td>本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。</td> <td>本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）</td> <td>出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。</td> <td>本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>副作用発生状況の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎治療としてアスピリンを使用しない場合 初回承認時までの調査 1,881 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 30.4%（571 例）で、主な症状は、皮下出血 2.2%（41 例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇 5.6%（106 例）、γ-GTP 上昇 5.1%（96 	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。	抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
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 低分子ヘパリン ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。																		
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。																		
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。																		

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)																																								
	<p>4. 副作用 【1.5 及び 2.5mg 製剤】 待機的膝関節全置換術、待機的股関節全置換術及び股関節骨折手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、825 例中 318 例 (38.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、肝機能障害 88 例 (10.7%)、血小板数増加 67 例 (8.1%)、出血 64 例 (7.8%) であった (承認時)。 腹部手術施行患者を対象とした国内臨床試験において、78 例中 13 例 (16.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、出血 4 例 (5.1%)、肝機能障害 3 例 (3.8%)、発疹 3 例 (3.8%) であった (承認時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血：出血 (7.5%) を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、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。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害 (10.1%) や黄疸 (頻度不明^{注1)}) 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。</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="351 1489 877 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~11%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>血小板数増加、貧血、凝固障害</td> <td>血小板減少症</td> <td>紫斑、血小板異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害</td> <td>高ビリルビン血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい、不安、傾眠</td> <td>錯乱</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘</td> <td>消化不良、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>痒痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> <td>局所反応</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>発熱</td> <td>胸痛、浮腫、下肢痛、疲労、潮紅</td> <td>失神</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>咳嗽、低カリウム血症、創部分</td> <td>アレルギー反応、呼吸困</td> </tr> </tbody> </table>		1~11%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症	紫斑、血小板異常	肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症		精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠	錯乱	循環器		低血圧		消化器	嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘	消化不良、胃炎		皮膚	発疹	痒痒		注射部位			局所反応	全身症状	発熱	胸痛、浮腫、下肢痛、疲労、潮紅	失神	その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分	アレルギー反応、呼吸困	<p>例)、AST (GOT) 上昇 4.5% (84 例) 等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 2.3% (44 例)、白血球減少 2.0% (38 例) 等の血液障害であった。</p> <p>● 基礎治療としてアスピリンを使用した場合 調査 601 例中報告された副作用 (臨床検査値異常を含む) は 48.3% (290 例) で、主な症状は、皮下出血 6.8% (41 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 13.5% (81 例)、AST (GOT) 上昇 11.3% (68 例)、γ-GTP 上昇 8.0% (48 例) 等の肝機能障害、血小板減少 1.7% (10 例) 等の血液障害であった。(効能追加承認時)</p> <p>海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用 (頻度 1%以上) は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血 (頭蓋内出血、胃腸出血等の出血) [脳出血等の頭蓋内出血 (1%未満)、硬膜下血腫 (0.1%未満) 等] …脳出血等の頭蓋内出血 (初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [吐血 (頻度不明^{注1)})、下血、胃腸出血、眼底出血 (いずれも 1%未満)、関節血腫 (0.1%未満) 等] …吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫 (0.1%未満)、後腹膜出血 (頻度不明^{注1)}) 等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 胃・十二指腸潰瘍 (頻度不明^{注1)}) … 出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸…ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全 (頻度不明^{注1)})、肝炎 (頻</p>
	1~11%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																							
血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症	紫斑、血小板異常																																							
肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症																																								
精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠	錯乱																																							
循環器		低血圧																																								
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘	消化不良、胃炎																																								
皮膚	発疹	痒痒																																								
注射部位			局所反応																																							
全身症状	発熱	胸痛、浮腫、下肢痛、疲労、潮紅	失神																																							
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分	アレルギー反応、呼吸困																																							

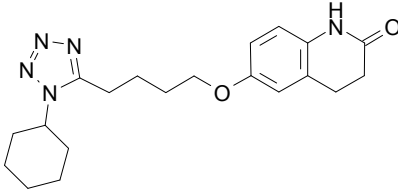
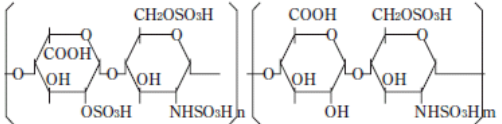
一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)																																	
	<table border="1" data-bbox="351 353 877 409"> <tr> <td></td> <td></td> <td>泌、手術部位感 難 染</td> </tr> </table> <p data-bbox="351 414 877 470">注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p data-bbox="351 504 877 537">【5及び7.5mg 製剤】</p> <p data-bbox="351 542 877 739">急性肺血栓塞栓症患者を対象とした国内臨床試験において、31例中6例(19.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血4例(12.9%)、発疹1例(3.2%)、貧血1例(3.2%)であった(承認時)。</p> <p data-bbox="351 743 877 981">急性深部静脈血栓症患者を対象とした国内臨床試験において、29例中7例(24.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血5例(17.2%)、肝機能障害2例(6.9%)、凝固障害1例(3.4%)、血小板数増加1例(3.4%)であった(承認時)。</p> <p data-bbox="351 985 877 1019">(1) 重大な副作用</p> <p data-bbox="351 1023 877 1220">1) 出血：出血(15.0%)を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、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。</p> <p data-bbox="351 1225 877 1422">2) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害(3.3%)や黄疸(頻度不明^{注1)}) 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。</p> <p data-bbox="351 1426 877 1460">(2) その他の副作用</p> <p data-bbox="351 1464 877 1534">以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="351 1538 877 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>4%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>血小板数増加、貧血、凝固障害</td> <td>血小板減少症、紫斑、血小板異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害</td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>痒痒</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>局所反応</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td>発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難</td> </tr> </tbody> </table>			泌、手術部位感 難 染		4%未満	頻度不明 ^{注1)}	血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症、紫斑、血小板異常	肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症	精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱	循環器		低血圧	消化器		便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎	皮膚	発疹	痒痒	注射部位		局所反応	全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神	その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難	<p data-bbox="909 353 1420 481">度不明^{注1)})等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、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="909 486 1420 907">4) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明^{注1)})…TTPがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査(網赤血球、破碎赤血球の同定を含む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="909 911 1420 1075">5) 間質性肺炎(0.1%未満)…間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p data-bbox="909 1079 1420 1321">6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症(頻度不明^{注1)})…血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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し、適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="909 1326 1420 1635">7) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑(頻度不明^{注1)})…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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し、適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="909 1639 1420 1915">8) 横紋筋融解症(頻度不明^{注1)})…筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="909 1919 1420 1989">注1) 海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不</p>
		泌、手術部位感 難 染																																	
	4%未満	頻度不明 ^{注1)}																																	
血液	血小板数増加、貧血、凝固障害	血小板減少症、紫斑、血小板異常																																	
肝臓	肝機能障害	高ビリルビン血症																																	
精神神経系		頭痛、めまい、不安、傾眠、錯乱																																	
循環器		低血圧																																	
消化器		便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎																																	
皮膚	発疹	痒痒																																	
注射部位		局所反応																																	
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神																																	
その他		咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難																																	

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)																																							
	<p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ヒト胎盤を用いた <i>in vitro</i> 試験では胎盤通過性はみられていないものの、妊娠ラットの反復静脈内投与試験では、わずかに胎児への移行が確認されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。 処置：出血を伴う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 投与部位 連日皮下注射する場合には、例えば左右の前側腹部と後側腹部に交互に投与するなど、注射部位を変えて行うこと。 (2) 投与時 1) 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。 2) 本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、気泡を除去しないこ</p>	<p>明。</p> <p>(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="895 591 1425 1998"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">国内の副作用発現頻度 (効能追加承認時までの調査の結果)</th> <th>海外の副作用 発現頻度 (市販後調査の結果)</th> </tr> <tr> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多</td> <td>月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少</td> <td>血清病</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇</td> <td>黄疸、胆石症、胆嚢炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、食欲不振</td> <td>耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満、口渇、腸管虚血、消化不良</td> <td>大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、膵炎</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td>中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K 上昇</td> <td>血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降、K 下降、血中尿酸上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑</td> <td>光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫</td> <td>アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>脱毛、皮膚乾燥</td> <td>水疱性皮疹、扁平苔癬</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>眼充血</td> <td>眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、めまい、高血圧、しびれ</td> <td>意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		国内の副作用発現頻度 (効能追加承認時までの調査の結果)		海外の副作用 発現頻度 (市販後調査の結果)	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注2)}	血液	皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病	肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎		消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、食欲不振	耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満、口渇、腸管虚血、消化不良	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、膵炎	代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K 上昇	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降、K 下降、血中尿酸上昇		過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣	皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬	感覚器	眼充血	眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常		精神神経系	頭痛、めまい、高血圧、しびれ	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意	
	国内の副作用発現頻度 (効能追加承認時までの調査の結果)			海外の副作用 発現頻度 (市販後調査の結果)																																					
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注2)}																																						
血液	皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病																																						
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎																																							
消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、食欲不振	耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満、口渇、腸管虚血、消化不良	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、膵炎																																						
代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K 上昇	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降、K 下降、血中尿酸上昇																																							
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣																																						
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬																																						
感覚器	眼充血	眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常																																							
精神神経系	頭痛、めまい、高血圧、しびれ	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意																																							

<p>一般的名称</p>	<p>フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)</p>			
<p>とが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないよう注意すること。</p> <p>〔「5. 高齢者への投与」～「9. 適用上の注意」の注意喚起は1.5、2.5、5及び7.5mg製剤に共通である。〕</p>			<p>識障害、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、気分変動</p>		
		<p>循環器</p>	<p>頻脈、心電図異常</p>	<p>胸痛、浮腫、不整脈、脈拍数低下、徐脈、動悸</p>	<p>血管炎</p>
		<p>腎臓</p>	<p>BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性</p>	<p>急性腎不全、尿閉、頻尿、腎機能障害、尿路感染</p>	<p>糸球体症</p>
		<p>呼吸器</p>	<p>咳</p>	<p>胸水、痰、気管支肺炎</p>	
		<p>その他</p>	<p>ほてり、関節炎、発熱、異常感（浮遊感、気分不良）</p>	<p>多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP 上昇</p>	<p>筋痛、関節痛</p>
<p>注 2) 海外において認められた副作用のため頻度不明。</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>					

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel sulfate)
		<p>8. 過量投与 本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取ること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている）。</p> <p>10. その他の注意 (1) 海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の $5\mu\text{M}$ ADP 惹起血小板凝集に対する抑制率（血小板凝集抑制率：％）は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40 ± 21、39 ± 28、37 ± 21、24 ± 26 であり、その後 4 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率（％）は、それぞれ 56 ± 13、58 ± 19、60 ± 18、37 ± 23 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。 [【薬物動態】の項参照] (2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。</p>
添付文書の作成年月	2011 年 9 月	2011 年 9 月

表 1.7-4 同種同効品一覧表 —シロスタゾール、日局ヘパリンナトリウム注射液—

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
販売名	日本薬局方シロスタゾール錠 プレタール®錠 50mg プレタール®錠 100mg 等 プレタール®散 20%	日本薬局方ヘパリンナトリウム注射液(腸粘膜) ノボ・ヘパリン注 5千単位/5mL ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL 等
会社名	大塚製薬株式会社 等	持田製薬株式会社 等
承認年月日	1988年1月20日 等	2009年6月26日 等
再評価年月 再審査年月	— 1996年3月	1980年8月 —
規制区分	処方せん医薬品以外の医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品
構造式		
剤型・含量	錠剤 1錠中シロスタゾール 50mg 又は 100mg 含有 散剤 1g 中シロスタゾール 200mg 含有	注射剤 1mL 中日局ヘパリンナトリウム 1,000 単位含有
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制 <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防
用法・用量	通常、成人には、シロスタゾールとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。	本剤は通常下記の各投与方法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。 通常、本剤投与後、全血凝固時間 (Lee-White 法) 又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間 (WBAPTT) が正常値の 2~3 倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。 <ul style="list-style-type: none"> 静脈内点滴注射法 10,000~30,000 単位を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、リンゲル液 1,000mL で希釈し、最初 1 分間 30 滴前後の速度で、続いて全血凝固時間又は WBAPTT が投与前の 2~3 倍になれば 1 分間 20 滴前後の速度で、静脈内に点滴注射する。 静脈内間歇注射法

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
		<p>1回 5,000～10,000 単位を 4～8 時間ごとに静脈内注射する。</p> <p>注射開始 3 時間後から、2～4 時間ごとに全血凝固時間又は WBAPTT を測定し、投与前の 2～3 倍になるようにコントロールする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮下注射・筋肉内注射法 1回 5,000 単位を 4 時間ごとに皮下注射又は筋肉内注射する。なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経走行部位を避けるように注意すること。 2. 繰り返し注射する場合には、注射部位を変え、例えば左右交互に注射するなど行うこと。なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。 3. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 ● 体外循環時（血液透析・人工心肺）における使用法 <ol style="list-style-type: none"> 1. 人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1,000～3,000 単位を投与し、透析開始後は、1 時間当たり、500～1,500 単位を持続的に、又は 1 時間ごとに 500～1,500 単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合は、1 時間当たり 1,500～2,500 単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。 2. 術式、方法によって多少異なるが、人工心肺灌流時には、150～300 単位/kg を投与し、更に体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。 ● 輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法 輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液 100mL に対して 400～500 単位を用いる。 血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液 20～30mL に対して 100

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
		単位を用いる。
警告	本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状（胸痛等）に対する問診を注意深く行うこと。〔脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたり PRP（pressure rate product）を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。〕（「1. 慎重投与（4）」の項、「2. 重要な基本的注意（3）」の項、「4. 副作用（1）重大な副作用 1）うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項及び〔臨床成績〕の項参照）	—
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕 2. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意（4）」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 	—
原則禁忌	—	<p>（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者 血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。〕 2. 出血する可能性のある患者 内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等〔血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
		<p>動(増強又は減弱)するおそれがある。]</p> <p>4. 重篤な腎障害のある患者 [排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。]</p> <p>5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。]</p> <p>6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>7. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : heparin-induced thrombocytopenia) の既往歴のある患者 [HITが発現しやすいと考えられる。] (「重要な基本的注意」の項(5)、「その他の注意」の項(3)参照)</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 抗凝固剤 (ワルファリン等)、血小板凝集を抑制する薬剤 (アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等)、血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等)、プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導體 (アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(2) 月経期間中の患者 [出血を助長するおそれがある。]</p> <p>(3) 出血傾向並びにその素因のある患者 [出血した時、それを助長するおそれがある。]</p> <p>(4) 冠動脈狭窄を合併する患者 [本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。] (「警告」の項、「2. 重要な基本的注意 (3)」の項、「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項及び「臨床成績」の項参照)</p> <p>(5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者 [出血性有害事象が発現しやすい。]</p> <p>(6) 重篤な肝障害のある患者 [シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(7) 腎障害のある患者 [腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用</p>	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。</p> <p>(4) 本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要のある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること (特に血液透析、人工心臓による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある)。</p> <p>(5) 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT : heparin-induced thrombocytopenia) があらわれることがある。HITはヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体 (HIT抗体) の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症 (脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等) を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる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。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある (「その他の注</p>

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)															
	<p>用7) 急性腎不全」の項及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等) (「9. その他の注意 (2)」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。</p> <p>(2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。(「1. 慎重投与 (1)」の項及び「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(3) 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるため、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。(「警告」の項、「1. 慎重投与 (4)」の項、「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項及び「臨床成績」の項参照)</p> <p>(4) 本剤はPDE3 阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3 阻害作用を有する薬剤(ミルリノン、ベスナリノン)に関しては、うっ血性心不全(NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ)患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3 阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。</p> <p>(5) プレタール散20%は口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6、CYP2C19で代謝される。(「薬物動態」の項参照)</p>	<p>意」の項(3)参照)。</p> <p>2. 相互作用</p> <p>他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="917 667 1449 1473"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤</td> <td>本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td> <td>本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。</td> </tr> <tr> <td>血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 等</td> <td></td> <td>本剤の抗凝血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。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等</td> <td></td> <td>本剤の抗凝血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。</td> </tr> <tr> <td>テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤</td> <td>本剤の作用が減弱することがある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 副作用</p> <p>本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明) ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の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。</p> <p>2) 出血(頻度不明) 脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害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 等		本剤の抗凝血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。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血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。	テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害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 等		本剤の抗凝血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。															
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血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。															
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱することがある。	機序不明															

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)			ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)												
	併用注意（併用に注意すること）			<p>腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血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本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。</p> <p>3) 血小板減少、HIT 等に伴う血小板減少・血栓症（頻度不明） 本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="919 1070 1445 1303"> <thead> <tr> <th colspan="2">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等^{注)}</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛、白斑、出血性壊死等</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等</td> </tr> <tr> <td>長期投与</td> <td>骨粗鬆症、低アルドステロン症</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>4. 高齢者への投与 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>6. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7. 適用上の注意 調製時 抗ヒスタミン剤は本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。</p>	頻度不明		過敏症	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}	皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等	肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等	長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症	投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）
頻度不明																
過敏症	痒痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 ^{注)}															
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等															
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等															
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症															
投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="370 443 587 891"> 抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等 </td> <td data-bbox="587 443 775 891"> 出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 </td> <td data-bbox="775 443 906 891"> 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 891 587 1348"> 薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等） シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース </td> <td data-bbox="587 891 775 1348"> 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。 </td> <td data-bbox="775 891 906 1348"> これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 1348 587 1563"> 薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤 オメプラゾール等 </td> <td data-bbox="587 1348 775 1563"> 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 </td> <td data-bbox="775 1348 906 1563"> これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等） シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。	薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。	<p>4. 副作用 調査症例 4,890 例中 436 例 (8.92%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（プレタール錠 50・100 の承認時、再審査終了時及び効能追加時）。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症^{注)}、心室頻拍（頻度不明*）：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍があらわれることがあるので、</p>			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。														
薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等） シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。														
薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。														

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
	<p>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。</p> <p>2) 出血: <脳出血等の頭蓋内出血 (頻度不明*) > 脳出血等の頭蓋内出血 (初期症状: 頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等) があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <肺出血 (頻度不明*)、消化管出血、鼻出血、眼底出血 (0.1%未満) 等> 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 胃・十二指腸潰瘍 (0.1%未満) : 出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 汎血球減少、無顆粒球症 (頻度不明*)、血小板減少 (0.1%未満) : 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎 (頻度不明*) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肝機能障害 (0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明*) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH 等の上昇や黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 急性腎不全 (頻度不明*) : 急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。</p> <p>(2) コレステロール結晶塞栓症 (CCE) は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによつて発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。</p> <p>(3) HIT 発現時に出現する HIT 抗体は 100 日程度で消失～低下するとの報告がある。</p>

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)																																								
<p>注)：脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、狭心症（因果関係を問わず）が 6/516 例（1.16%）に認められている。</p> <p>*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。</p> <p>(2) その他の副作用</p>																																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 573 488 624">過敏症^{注1)}</td> <td data-bbox="488 573 627 624">発疹</td> <td data-bbox="627 573 762 624">皮疹、蕁麻疹、痒痒感等</td> <td data-bbox="762 573 903 624">光線過敏症、紅斑</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 624 488 815">循環器^{注2)}</td> <td data-bbox="488 624 627 815">動悸**、頻脈、ほてり</td> <td data-bbox="627 624 762 815">血圧上昇等</td> <td data-bbox="762 624 903 815">心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 815 488 920">精神神経系^{注2)}</td> <td data-bbox="488 815 627 920">頭痛・頭重感**、めまい、不眠、しびれ感</td> <td data-bbox="627 815 762 920">眠気、振戦、肩こり等</td> <td data-bbox="762 815 903 920">失神・一過性の意識消失</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 920 488 1055">消化器</td> <td data-bbox="488 920 627 1055">腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感</td> <td data-bbox="627 920 762 1055">味覚異常等</td> <td data-bbox="762 920 903 1055">口渇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1055 488 1106">血液</td> <td data-bbox="488 1055 627 1106"></td> <td data-bbox="627 1055 762 1106">貧血、白血球減少等</td> <td data-bbox="762 1055 903 1106">好酸球増多</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1106 488 1137">出血傾向</td> <td data-bbox="488 1106 627 1137">皮下出血</td> <td data-bbox="627 1106 762 1137">血尿等</td> <td data-bbox="762 1106 903 1137"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1137 488 1243">肝臓</td> <td data-bbox="488 1137 627 1243">AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等</td> <td data-bbox="627 1137 762 1243"></td> <td data-bbox="762 1137 903 1243"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1243 488 1348">腎臓</td> <td data-bbox="488 1243 627 1348"></td> <td data-bbox="627 1243 762 1348">BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿等</td> <td data-bbox="762 1243 903 1348">排尿障害</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1348 488 1516">その他</td> <td data-bbox="488 1348 627 1516">発汗、浮腫、胸痛</td> <td data-bbox="627 1348 762 1516">血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛</td> <td data-bbox="762 1348 903 1516"></td> </tr> </tbody> </table>			種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*	過敏症 ^{注1)}	発疹	皮疹、蕁麻疹、痒痒感等	光線過敏症、紅斑	循環器 ^{注2)}	動悸**、頻脈、ほてり	血圧上昇等	心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下	精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感**、めまい、不眠、しびれ感	眠気、振戦、肩こり等	失神・一過性の意識消失	消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感	味覚異常等	口渇	血液		貧血、白血球減少等	好酸球増多	出血傾向	皮下出血	血尿等		肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等			腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿等	排尿障害	その他	発汗、浮腫、胸痛	血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛	
種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*																																							
過敏症 ^{注1)}	発疹	皮疹、蕁麻疹、痒痒感等	光線過敏症、紅斑																																							
循環器 ^{注2)}	動悸**、頻脈、ほてり	血圧上昇等	心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下																																							
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感**、めまい、不眠、しびれ感	眠気、振戦、肩こり等	失神・一過性の意識消失																																							
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感	味覚異常等	口渇																																							
血液		貧血、白血球減少等	好酸球増多																																							
出血傾向	皮下出血	血尿等																																								
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等																																									
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿等	排尿障害																																							
その他	発汗、浮腫、胸痛	血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛																																								
<p>注1) このような場合には投与を中止すること。</p>																																										
<p>注2) このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>																																										
<p>*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。</p>																																										
<p>**：脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において「頭痛・頭重感」と「動悸」の発現頻度は、それぞれ 63/520 例（12.1%）、27/520 例（5.2%）であった。</p>																																										
<p>5. 高齢者への投与</p>																																										
<p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。</p>																																										
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>																																										

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で異常胎児の増加並びに出生児の低体重及び死亡児の増加が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)</p> <p>8. 適用上の注意 プレタール錠 50mg・100mg 薬剤交付時 : 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] プレタール散 20% 服用時 : (1) 本剤を水なしで服用する場合には、舌の上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。 (2) 本剤は寝たままの状態での服用しないこと。</p> <p>9. その他の注意 (1) イヌを用いた13週間経口投与毒性試験及び52週間経口投与毒性試験において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。 (2) 遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP(脳</p>	

一般的名称	シロスタゾール (Cilostazol)	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)
	<p>卒中易発症高血圧自然発症ラット) において、シロスタゾール 0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた (平均寿命: シロスタゾール群 40.2 週、対照群 43.5 週)。</p> <p>(3) 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた (本剤群 11/520 例、プラセボ群 1/523 例)。</p> <p>(4) シロスタゾール 100mg と HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチン (国内未承認) 80mg を併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンの AUC が 64%増加したとの海外報告がある。</p>	
添付文書の 作成年月	2010 年 11 月	2009 年 9 月

1.8 添付文書（案）の目次

1.8	添付文書（案）の目次.....	1
1.8.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠.....	5
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.4	添付文書（案）.....	21

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

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
-------	------------------------------------

[設定根拠]

「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」に関して、標準治療である用量調節ワルファリンに対するリバーロキサバン（以下、本剤）の有効性及び安全性を検討するため、第Ⅲ相試験を国内外で1試験ずつ実施した。

国外第Ⅲ相試験（試験 11630）では、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）又は非中枢神経系塞栓症の既往を有する非弁膜症性（NVAF）患者、あるいは年齢 75 歳以上、高血圧、心不全又は左室駆出率 35%以下、糖尿病のいずれかの主要危険因子を 2 つ以上有する NVAF 患者が組み入れることとされた。国内第Ⅲ相試験（試験 12620）は、試験 11630 との有効性及び安全性の成績を比較することを目的としたことから、被験者の選択・除外基準を合わせるため、脳卒中発症リスクに関して同じ選択基準を設定した。両試験の有効性主要評価項目は、脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイントとした。

国外第Ⅲ相試験（試験 11630）では、有効性主要評価項目（脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント）のイベント発現率に関して、本剤〔20mg 1 日 1 回投与、クレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）30～49mL/min の患者には 15mg 1 日 1 回投与〕のワルファリン〔管理目標としたプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）：2.0～3.0〕に対する非劣性〔本剤群：1.71/100 患者年、ワルファリン群：2.16/100 患者年、ハザード比：0.79（95%信頼区間：0.66～0.96）、 $p < 0.001$ 、治験実施計画書に適合した解析対象集団〕及び優越性〔本剤群：1.70/100 患者年、ワルファリン群：2.15/100 患者年、ハザード比：0.79（95%信頼区間：0.65～0.95）、 $p = 0.015$ 、事前に規定した安全性解析対象集団/治験薬投与下〕が検証され、試験の主目的が達成された。有効性主要評価項目の構成要素の中では、虚血性脳卒中の発現が最も多く認められた。本剤のワルファリンに対する優越性は、脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント〔本剤群：1.70/100 患者年、ワルファリン群：2.15/100 患者年、ハザード比：0.79（95%信頼区間：0.65～0.95）、 $p = 0.015$ 〕、及び心血管死と心筋梗塞の両方を加えた複合エンドポイントについても検証されている（いずれも安全性解析対象集団/治験薬投与下の解析）。

安全性に関しては、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）のイベント発現率に、両群間で差は認められず〔本剤群：14.91/100 患者年、ワルファリン群：14.52/100 患者年、ハザード比：1.03（95%信頼区間：0.96～1.11）、 $p = 0.442$ 〕、「重大な出血事象」の発現率もほぼ同等であった〔本剤群：3.60/100 患者年、ワルファリン群：3.45/100 患者年、ハザード比：1.04（95%信頼区間：0.90～1.20）、 $p = 0.576$ 〕。このほか、出血事象以外の有害事象、重篤な有害事象、肝臓に対する安全性に関しても、本剤のワルファリンと比較して遜色のない安全性が示された。

一方、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）は、本剤（15mg 1 日 1 回投与、CL_{Cr} 30～49mL/min の患者には 10mg 1 日 1 回投与）の安全性を、ワルファリン（目標 PT-INR：国内ガイドライン¹⁾の推奨

1) 小川聡ら, Circ J 2006;1-48 (on-line)

内容に準じて、70歳未満の患者には2.0~3.0、70歳以上の患者には1.6~2.6)と比較検討することを主目的とし、有効性評価のために症例数の設計を行った試験ではなかったが、有効性主要評価項目(脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント)のイベント発現率は、本剤群が1.26/100患者年、ワルファリン群が2.61/100患者年〔ハザード比:0.49(95%信頼区間:0.24~1.00)、治験実施計画書に適合した解析対象集団〕と、約50%の相対リスクの低下が認められた。有効性主要評価項目の構成要素の中では、虚血性脳卒中の発現が最も多く認められた〔本剤群:0.80/100患者年、ワルファリン群:2.02/100患者年、ハザード比:0.40(95%信頼区間:0.17~0.96)、治験実施計画書に適合した解析対象集団〕。

安全性に関しては、安全性主要評価項目(「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント)のイベント発現率は、本剤群が18.0/100患者年、ワルファリン群が16.4/100患者年〔ハザード比:1.11(95%信頼区間:0.87~1.42)安全性解析対象集団〕であり、ハザード比は事前に規定した非劣性限界の上限2.0を下回ったことから、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された。「重大な出血事象」の発現率は、リバーロキサバン群で3.0/100患者年、ワルファリン群で3.6/100患者年〔ハザード比:0.85(95%信頼区間:0.50~1.43)〕と、本剤群の値が低かった。このほか、出血事象以外の有害事象、重篤な有害事象、肝臓に対する安全性に関しても、本剤のワルファリンと比較して遜色のない安全性が示された。

さらに、国内第Ⅲ相試験(試験12620)と国外第Ⅲ相試験(試験11630)との間で有効性及び安全性の成績を比較した結果、両試験の成績は安全性及び有効性の主要評価項目について概ね類似しており、その他の安全性、有効性の成績にも大きな違いが認められなかった。

本剤の適応範囲に関しては、国内外第Ⅲ相試験では、上述のとおり、脳卒中、TIA又は非中枢神経系塞栓症の既往を有するNVAF患者、あるいは年齢75歳以上、高血圧、心不全又は左室駆出率35%以下、糖尿病のいずれかの主要危険因子を2つ以上有するNVAF患者としたが、最近改訂された国内外ガイドライン^{2,3)}では、従来のガイドラインが規定する主要危険因子が1つ以下であり、脳卒中、TIA又は非CNS塞栓症(全身性塞栓症)の既往がない患者であっても、年齢>65歳、女性、及び血管疾患のような中等度危険因子を1つ以上有する場合は、抗凝固療法が必要な十分な脳卒中リスクを有する集団であるとし、経口抗凝固薬の適応対象と位置づけている。したがって、国内外第Ⅲ相試験に組み入れられなかった患者集団の中にも、リバーロキサバンを用いる血栓塞栓症予防の恩恵を受けるNVAF患者が存在するものと推察される。

国内外第Ⅲ相試験のデータから、検討した脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクレベルに関わらず、本剤の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する有効性、安全性主要評価項目により評価した場合の出血リスクに関する安全性、及びリスク/ベネフィットバランスは、ワルファリンとの比較において良好であることが示されており、とくに脳卒中、TIA又は非CNS塞栓症の既往のない患者における本剤の有効性はワルファリンよりも高かった。したがって、従来のガイドラインでは脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクが低いと位置づけられていたものの、現在の国内ガイドラインがワルファリンを用いる経口抗凝固療法に適用と位置づけるNVAF患者においても、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関して、本剤の有用性が期待できるものと考えられる。

以上のとおり、NVAF患者を対象として実施された国内外第Ⅲ相試験において、虚血性脳卒中を始めとする塞栓症の発症抑制に関して、本剤の優れた有用性が示されたことから、今回、申請

2) 小川聡ら, Circ J 2008;72(Suppl. IV):1581-1638

3) Camm AJ et al., Eur Heart J. 2010;31:2369-2429

「効能・効果」を「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」とした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

用法・用量	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。
-------	---

〔設定根拠〕

日本人 NVAF 患者に対して本剤 15mg 1 日 1 回投与〔中等度腎障害患者（ CL_{CR} 30～49mL/min）には 10mg 1 日 1 回〕を投与した国内第Ⅲ相試験（試験 12620）、及び非日本人 NVAF 患者に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与〔中等度腎障害患者（ CL_{CR} 30～49mL/min）には 15mg 1 日 1 回〕を投与した国内第Ⅲ相試験（試験 12620）のいずれにおいても、試験の主目的が達成され、検討された用法・用量における本剤の優れた有効性及び安全性が示された。

国内第Ⅲ相試験においては、国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）の被験者から得られたリバーロキサバンの血中濃度データより、欧米人を主とした非日本人患者に 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に 15mg 1 日 1 回投与した場合の曝露量をシミュレーションにより比較したところ、両者の曝露量は近似していた。また、臨床成績についても、これらの用量が投与された $CL_{CR} \geq 50\text{mL/min}$ の部分集団での有効性評価項目の発現率に関するハザード比はいずれの試験においてもリバーロキサバン群に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あった。これらのことより、正常腎機能あるいは軽度腎障害（ $CL_{CR} \geq 50\text{mL/min}$ ）を有する日本人 NVAF 患者に対しては、15mg 1 日 1 回を推奨用法・用量とすることとした。

また、中等度腎障害患者（ CL_{CR} 30～49mL/min）に対しては、日本人患者への 10mg 1 日 1 回投与における曝露量は、 $CL_{CR} \geq 50\text{mL/min}$ の日本人患者に 15mg 1 日 1 回投与した場合や CL_{CR} 30～49mL/min の非日本人患者に 15mg 1 日 1 回投与した場合に比べてやや低かったものの、臨床的には、 $CL_{CR} \geq 50\text{mL/min}$ の日本人患者に 15mg 1 日 1 回投与した場合と同様、ワルファリンと比較して良好なベネフィット・リスクバランスが得られ、試験 11630 の中等度腎障害患者での成績と大きな相違はなかったことから、10mg 1 日 1 回投与を推奨用法・用量とする。

さらに、両試験において、組み入れ時に $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の重度腎障害患者は試験対象から除外されたが、ベースライン $CL_{CR} \geq 30\text{mL/min}$ で治験薬投与中に $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ に低下した被験者においても有効性及び安全性は維持されていたこと、また、本剤の曝露量及び薬力学的作用の増加の程度が、中等度腎障害と重度腎障害で大きく異なることから、重度腎障害患者（ CL_{CR} 15～29mL/min）に対しても、10mg 1 日 1 回投与を慎重に投与することが妥当と考えられた。

なお、リバーロキサバンの投与は、試験 11630 及び試験 12620 における投与方法どおり、食後投与とした。これは、食後投与によりリバーロキサバンのバイオアベイラビリティが向上することによる。

以上のことから、申請効能・効果である「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」に対する推奨用法・用量を、“通常 15mg 1 日 1 回食後に経口投与し、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。

用量・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<p>(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。 [「慎重投与」及び「臨床試験」の項参照]</p> <p>(2) クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mg を 1 日 1 回投与する。 [「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>中等度腎障害 (CL_{CR}30～49mL/ min) のある患者には、国内第Ⅲ相試験で本剤 10mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が示されたことから、10mg を 1 日 1 回投与することとした。</p> <p>重度腎障害 (CL_{CR} 15～29mL/min) のある患者については、国外臨床薬理試験 (試験 11002) において、曝露量及び薬力学的効果 (抗凝固作用) が CL_{CR}30～49mL/ min の患者よりやや増加することが示唆されている。CL_{CR} 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、腎障害の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^{4,5)}、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。</p> <p>したがって、重度腎障害 (CL_{CR}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 10mg 1 日 1 回を投与することとした。</p>

4) Dumaine RL et al., Am Heart J 2009;158:141-148

5) Go AS et al., N Engl J Med 2004;351:1296-1305

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>警告</p> <p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]</p>	<p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。このため、本剤の使用に際して必要な注意喚起を、添付文書の他の項目に記載したが、出血の発現に対する十分な注意、並びにその管理及び処置方法について、改めて注意喚起を強化するために、「警告」の項を設定した。</p>
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p>	
<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>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」に設定した。</p>
<p>(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。]</p>	<p>本剤は、活動性の出血を助長するおそれがあるため、“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」に設定した。</p>
<p>(3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。]</p>	<p>国外臨床薬理試験（試験 11003）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。</p>
<p>(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 [出血の危険性が増大するおそれがある。]</p>	<p>Child-Pugh 分類と出血の危険性の間に明らかな関係はなく、抗凝固療法の適応と Child-Pugh 分類は独立して判断されるべきであるが、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には、リバーロキサバンを投与すべきでない。したがって、“凝固障害を伴う肝疾患の患者”及び“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、それぞれ「禁忌」に設定した。</p>
<p>(5) 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者 [使用経験がない。]</p>	<p>腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者には、本剤の使用経験がないこと、腎不全患者には他の抗凝固剤の投与を受ける透析患者も含まれることから、“腎不全（ク</p>

添付文書（案）	設定根拠
	レアチニンクリアランス 15mL/min 未満) の患者”を「禁忌」に設定した。
(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	<p>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薬の胎盤通過性を示す所見が認められたことから、妊娠中の女性に本薬を投与した場合、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。</p> <p>また、妊娠中の女性における本薬の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないので、“妊娠中”に対応する“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を「禁忌」に設定した。</p>
(7) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル等）を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照] (8) アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等）の経口又は注射剤を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照]	<p>国外臨床薬理試験において、チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 及び P-糖蛋白 (P-gp) の両者に対する強力な阻害剤である、HIV プロテアーゼ阻害剤又は、フルコナゾールを除くアゾール系抗真菌剤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。</p> <p>したがって、“HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル等）を投与中の患者”及び“アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等）の経口又は注射剤を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照]”を「禁忌」に設定した。</p>
(9) 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]	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心臓から剥離しやすいことから、本剤のような抗血栓作用を有する薬剤が投与されることで、塞栓症を合併することが多いとされている。したがって、同じ作用機序を有する類薬の添付文書も参考にして、急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。] を「禁忌」に設定した。

添付文書（案）	設定根拠
<p>使用上の注意</p>	
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p>	
<p>(1) 出血リスクが高い患者 止血障害、凝固障害、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、活動性の潰瘍性消化管障害、血管性網膜症、もしくは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、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〔出血の危険性が増大する。〕</p>	<p>本剤の薬理作用により、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ので、企業中核データシート（CCDS）に準じて、以下の“出血リスクが高い患者”を「慎重投与」に設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 活動性の潰瘍性消化管障害 ● 血管性網膜症 ● 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、 ● 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 <p>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り、止血障害及び凝固障害の程度並びに、治療上の有益性及び出血の危険性を評価し、本剤投与の適否を慎重に判断することが必要と考えるため、“止血障害、凝固障害”のある患者も「慎重投与」に加えることとした。</p>
<p>(2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 15～49mL/min）〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>国外臨床薬理試験（試験 11002）において、中等度腎障害（CL_{CR} 30～49mL/min）及び重度腎障害（CL_{CR} 15～29mL/min）のある患者に本剤を投与した場合、正常腎機能（CL_{CR} ≥ 80mL/min）又は軽度腎障害（CL_{CR} 50～79mL/min）のある患者と比べて曝露量の増加及び薬力学的効果の増強が認められている。CL_{CR} 15～49mL/min の患者には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の設定根拠欄に記載したように、本剤の投与量を 10mg に減量し、慎重な投与を行う必要があるため、“腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 15～49mL/min）”を「慎重投与」に設定した。</p>

添付文書（案）	設定根拠
(3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]	<p>国内第Ⅲ相試験（試験 12620）の全被験者の 80.4%が 65 歳以上、39.0%が 75 歳以上であった。これら的高齢患者では、血栓塞栓性事象及び出血事象の発現率が高かった。</p> <p>一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しており、生理機能の低下に伴って出血事象等の副作用が起りやすくなることが想定されるため、“高齢者”を「慎重投与」に設定した。</p> <p>なお、慎重投与の判断基準においては、患者の年齢だけでなく、加齢に伴う生理機能低下の度合いに関する個人差にも配慮すべきと考え、特定の年齢をカットオフ値としないこととした。</p>
(4) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。]	<p>国内第Ⅲ相試験（試験 12620）の全被験者の 10.3%は、体重が 50kg 以下であった。これらの低体重患者では、出血事象の発現率が高かった。したがって、低体重の患者に本剤を投与する場合、用量調節は不要であるが、患者の状態を観察しながら投与することを注意喚起するため、“低体重の患者”を「慎重投与」に設定した。</p> <p>なお、慎重投与の判断基準においては、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、特定の体重をカットオフ値としないこととした。</p>

添付文書（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意	
<p>(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。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。</p>	<p>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。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と考え、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>(2) 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。</p> <p>1) 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。</p>	<p>ワルファリンからリバーロキサバンへの切り替え時の相互作用を検討する目的で実施した国内臨床薬理試験（試験 14883）において、本剤投与によるプロトロンビン時間（PT）への影響は、ワルファリンとの相加的作用を上回った。PDパラメータに対するこの影響についての臨床的意義は明らかではないが、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）において、治験薬開始初期における安全性主要評価項目の発現率はリバーロキサバン群で高かった。ワルファリンからリバーロキサバンへの移行時には、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ため、切り替えに際しては、その必要性を処方者が慎重に判断し、切り替えに伴う出血及び血栓塞栓症の発現を回避するために、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかにリバーロキサバン投与を開始することとした。</p> <p>以上の理由から、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>2) 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。</p>	<p>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の注意喚起として、国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）の治験実施計画書における待機的・観血的手技実施時の抗凝固管理に関する規定を参考に、CCDSに準じて、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>3) 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</p>	<p>国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）の本剤群において、治験薬投与期間終了後、ワルファリンへの切り替え時に抗凝固作用が不十分で、目標 PT-INR は治療域の下限を下回る患者があり、その中には血栓塞栓性イベントの発現をみた症例も含まれていた。本剤からワルファ</p>

添付文書（案）	設定根拠
<p>と。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。</p>	<p>リンに切り替える場合には注意が必要であるが、本剤の抗凝固作用が継続している投与中止後 24 時間経過するまでは、PT-INR には本剤の影響もあられ、ワルファリンの抗凝固作用が正確に反映されないので、CCDS を参考に、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>4) 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。</p>	<p>本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合の注意喚起として、国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）の治験実施計画書で、待機的侵襲処置前（約 2 日）にリバーロキサバン/リバーロキサバン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（5,000 単位を少なくとも 1 日 2 回皮下注射）又は LMWH（例えば、エノキサパリン 40mg の 1 日 1 回下投与）の予防的投与を開始すると規定されていることを参考に、CCDS に準じて、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>(3) 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。</p>	<p>本剤投与中の患者が手術又は侵襲的処置を受ける場合、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て、処置の実施を判断することが重要である。</p> <p>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。したがって、CCDS に準じて、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>(4) 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。</p>	<p>本剤投与により、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。</p> <p>したがって、CCDS の記載を参考に、左記の注意喚起を設定した。</p>
<p>(5) 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。</p>	<p>国内第Ⅲ相試験（試験 12620）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。これらの出血の中には、上部消化管出血のように注意を要するものも含まれており、本剤の服用に起因する出血事象に関して、患者が主治医による診察と適切な処置を早期に受けることで、より重篤な出血事象や出血性合併症の発現が未然に防止</p>

添付文書（案）	設定根拠
	されるよう、左記の注意喚起を設定した。
(6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。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。[「相互作用」の項参照]	アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用は、本剤投与の出血の危険性が増大するおそれがあるため、同じ効能・効果を有する類薬の添付文書も参考にして、左記の注意喚起を設定した。
(7) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。	潰瘍性消化管障害のある患者に本薬が投与された場合、消化管出血の危険性が増大するおそれがあるので、CCDS に準じて、左記の注意喚起を設定した。
(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。	患者が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、一度に2回分を服用する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、直ちに服用し、次の服用との間隔が短くなる場合にも出血リスクが高まること危惧される。血栓塞栓症と出血の両方のリスクを管理しつつ、患者が治療を継続できるよう、予め患者に指導すべきこととして、CCDS 及び曝露量に関するシミュレーションの結果を参考に、左記の注意喚起を設定した。

添付文書（案）		設定根拠												
3. 相互作用														
<p>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-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である[「薬物動態」の項参照]。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノーピア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシバン等</td> <td>これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]</td> <td>CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売) 等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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 ノーピア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシバン等	これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。	アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売) 等			<p>機序・危険因子の欄参照。</p> <p>国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-gp の両者に対する強力な阻害剤である、HIV プロテアーゼ阻害剤又は、フルコナゾールを除くアゾール系抗真菌剤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、アタザナビル、インジナビル等を投与中の患者” 及び “アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く)：イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等” を販売名と共に記載した。</p> <p>「併用注意」の項に記載した薬剤のうち、抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、サリチル酸誘導体、血栓溶解剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤は、CCDS 及び類薬 (エノキサパリン等) の添付文書を参考にして、薬剤を選択し、記載を設定した。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、「臨床症状・措置方法」の項に、「重要な基本的注意 (6)」の記載に加え、投与中の十分な観察と注意に関する記載を行った。</p> <p>また、薬物動態及び薬力学的効果の薬物相互作用に関する国外臨床薬理試験において、本剤の曝露量又は薬力学的効果 (抗凝固作用) の増加若しくは減少が認められた薬剤を記載した。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の併用については、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、10mg 1日1回への減量も含めた慎重な判断を行うことを促すための注意喚起を、「臨床症状・措置方法」の項に記載した。</p>			
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 ノーピア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシバン等	これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。												
アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売) 等														
(2) 併用注意 (併用に注意すること)														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。</td> <td>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル硫酸塩 チクロピジン塩酸塩等</td> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が增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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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 クロピドグレル硫酸塩 チクロピジン塩酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	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。	サリチル酸誘導体 アスピリン等			
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	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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 クロピドグレル硫酸塩 チクロピジン塩酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	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。												
サリチル酸誘導体 アスピリン等														

添付文書 (案)			設定根拠
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤 (アルテ プラナーゼ等)	これら薬剤との 併用により、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。	
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		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 ことがある。	
フルコナゾール	これら薬剤との 併用により本剤 の血中濃度が上 昇したとの報告 があるので、本 剤 10mg 1 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 のみ併用投与す ること。 [「薬 物動態」の項参 照]	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。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン		これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖 蛋白を阻害する 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	リファンピシン との併用により 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。 [「薬物動 態」の項参照]	リファンピシン が CYP3A4 及び P- 糖蛋白を強力に 誘導すること により本剤のク リアランスが増 加する。	
フェントイン 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	併用により本剤 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。	

添付文書（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>国内データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 15mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 10mg）が 1 日 1 回投与された 639 例中 326 例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 88 例（13.8%）、皮下出血 50 例（7.8%）、歯肉出血 40 例（6.3%）、血尿 24 例（3.8%）、結膜出血 23 例（3.6%）、尿中血陽性 18 例（2.8%）、貧血 17 例（2.7%）、創傷出血 15 例（2.3%）、喀血 14 例（2.2%）、口腔内出血 12 例（1.9%）、痔出血 11 例（1.7%）、便潜血陽性 9 例（1.4%）、網膜出血 7 例（1.1%）、メレナ 7 例（1.1%）、便潜血 7 例（1.1%）、出血 7 例（1.1%）等であった。（承認時）</p> <p>外国データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤 20mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 15mg）が 1 日 1 回投与された 7,111 例中 2,096 例（29.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 537 例（7.6%）、歯肉出血 196 例（2.8%）、血尿 195 例（2.7%）、血腫 124 例（1.7%）、斑状出血 117 例（1.6%）、挫傷 94 例（1.3%）、貧血 92 例（1.3%）、直腸出血 89 例（1.3%）、胃腸出血 81 例（1.1%）、結膜出血 77 例（1.1%）等であった。（承認時）</p>	<p>本項には、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）及び国外第Ⅲ相試験（試験 11630）において、組み入れ時からフォローアップ来院時までの期間中に報告された「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」のうち、発現頻度 1.0%以上の事象を記載した。</p>
<p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血（0.13%）、脳出血（0.10%）、出血性卒中（0.10%）、関節内出血（0.21%）、眼出血（0.27%）、網膜出血（0.12%）、直腸出血（1.15%）、胃腸出血（1.05%）、上部消化管出血（0.55%）、メレナ（0.68%）、下部消化管出血（0.23%）、出血性胃潰瘍（0.19%）、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。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処</p>	<p>「重大な副作用」は、「出血」及び「肝機能障害・黄疸」を記載した。「出血」には、国内外第Ⅲ相試験で、評価項目判定委員会により「重大な出血事象」と判定された事象が多かった出血事象、申請者の医学的な考察により「重大な副作用」に記載すべきと考えられた出血事象を記載した。「出血」の中には、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。</p> <p>なお、発現頻度は、国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）の統合データ（安全性解析対象集団）における値を示した。国内第Ⅱ相試</p>

添付文書（案）		設定根拠		
<p>置を行うこと。 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。</p> <p>2) 肝機能障害・黄疸：ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 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ので、観察を十分に行い、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。</p>		<p>験 (試験 11390、12024 及び 11866) は、治験薬投与期間が 28 日間と、試験 12620 (本剤群：498.9±219.0 日) 及び試験 11630 (本剤群：572.2±294.7 日) と比較して短期間であるため、発現頻度の集計に含めなかった。</p>		
<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>		<p>「その他の副作用」の項に示した事象は、以下のいずれかに該当するもので、「重大な副作用」の項に記載しなかった事象である (出血合併症)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内第Ⅲ相試験 (試験 12620) 及び国外第Ⅲ相試験 (試験 11630) で報告され、治験薬との因果関係との因果関係が否定できない事象で、2 試験統合データ (安全性解析対象集団) において、発現頻度が 0.10% 以上であったもの (表 1.8.3-1) CCDS に記載された副作用 (*) <p>(*) CCDS に記載された副作用には、下肢整形外科大手術施行患者、深部静脈血栓症患者等、他の適応症に関する臨床試験で報告された事象が含まれている。</p> <p>なお、発現頻度は、国内外第Ⅲ相試験 (試験 12620 及び 11630) の統合データ (安全性解析対象集団) における値を示した。</p>		
	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}
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	口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇	
循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈
呼吸器	鼻出血	咯血、呼吸困難		
血液	貧血	鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR 増加	血小板増加症	血小板数増加
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、ALP 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、腎クリアチニン・クレアチニン減少	尿路出血、腎機能障害、血中クリアチニン上昇、BUN 上昇	
生殖器		性器出血	月経過多	
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、擦過傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫		

添付文書（案）					設定根拠															
<p>(2) その他の副作用（続き）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10% 未満</th> <th>0.1~1% 未満</th> <th>0.1% 未満</th> <th>頻度 不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎</td> <td>アレルギー反応、蕁麻疹（全身性そう痒症等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>挫傷</td> <td>創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退</td> <td>けん怠感、創部分泌、発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相臨床試験 2 試験の成績を合算している。</p> <p>注 2) 主に、非弁膜症性心房細動以外の患者（下肢整形外科大手術施行後の患者等）を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明</p>						1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}	過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹（全身性そう痒症等）		その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	けん怠感、創部分泌、発熱		
	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}																
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹（全身性そう痒症等）																	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	けん怠感、創部分泌、発熱																	
5. 高齢者への投与																				
<p>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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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。</p>			<p>「慎重投与」の項に“高齢者”を含めた上で、本項では、腎機能などの生理機能の低下に配慮し、“患者の状態を観察しながら慎重に投与すること”を促すための注意喚起を記載した。併せて、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）において 75 歳以上の患者で出血が高い頻度で認められたことを注意喚起の設定理由として示すことで、高齢者で出血が起こりやすいことに対する注意喚起も行った。</p>																	
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与																				
<p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。]</p>			<p>「禁忌」の項参照。</p>																	
<p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]</p>			<p>哺乳ラットにおける試験で、本剤が乳汁中に移行されていることが報告されているので、左記の注意喚起を設定した。</p>																	
7. 小児等への投与																				
<p>小児等に対する安全性は確立していない。[使</p>			<p>小児等に対する使用経験がないため。</p>																	

添付文書（案）	設定根拠
用経験がない。]	
8. 過量投与	
<p>徴候と症状：本剤を過量投与した場合、出血性合併症が生じるおそれがある。</p> <p>処 置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。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。</p> <p>(1) 適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の消失半減期は5～13時間である。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>蛋白結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。</p>	<p>本剤を過量投与した場合に、本剤の抗凝固作用を弱めるための解毒剤はないので、処置方法として、左記の注意喚起を設定した。</p> <p>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、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。</p>
9. 適用上の注意	
<p>薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>一般のPTP包装製剤と同様の注意喚起を記載した。</p>

表 1.8.3- 1 国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）において報告された副作用
（n=7,750、発現頻度 0.10%以上）

副作用*	発現例数	発現頻度 (%)	副作用*	発現例数	発現頻度 (%)
全体	2422	31.25	皮下血腫	18	0.23
鼻出血	625	8.06	末梢性浮腫	18	0.23
歯肉出血	236	3.05	上腹部痛	16	0.21
血尿	219	2.83	関節内出血	16	0.21
血腫	127	1.64	便潜血陽性〔便潜血〕	15	0.19
斑状出血	117	1.51	出血性胃潰瘍	15	0.19
貧血	109	1.41	痔核	14	0.18
結膜出血	100	1.29	鉄欠乏性貧血	13	0.17
挫傷	94	1.21	無力症	13	0.17
直腸出血	89	1.15	不眠症〔不眠〕	11	0.14
胃腸出血	81	1.05	口内乾燥	11	0.14
喀血	75	0.97	肛門出血〔痔出血〕	11	0.14
ALT (GPT) 上昇	74	0.95	血中ビリルビン増加〔血中ビリルビン上昇〕	11	0.14
下血	53	0.68	皮膚出血〔皮下出血〕	11	0.14
皮下出血	53	0.68	脱毛症〔脱毛〕	11	0.14
痔出血	45	0.58	硬膜下血腫	11	0.14
上部消化管出血	43	0.55	頭蓋内出血	10	0.13
頭痛	42	0.54	消化不良	10	0.13
口腔内出血	40	0.52	嘔吐	10	0.13
創傷出血	40	0.52	呼吸困難	10	0.13
処置後出血	34	0.44	肝機能障害	10	0.13
下痢	33	0.43	四肢痛	10	0.13
そう痒症〔そう痒〕	32	0.41	食欲減退	10	0.13
尿中血陽性	30	0.39	網膜出血	9	0.12
血便排便〔血便〕	29	0.37	耳出血	9	0.12
INR 増加	29	0.37	便潜血	9	0.12
浮動性めまい	28	0.36	胃炎	9	0.12
悪心	24	0.31	腹痛	9	0.12
ヘモグロビン減少	22	0.28	Al-P 上昇	9	0.12
疲労	22	0.28	関節痛	9	0.12
眼出血	21	0.27	点状出血〔皮下出血〕	9	0.12
皮膚裂傷	21	0.27	脳出血	8	0.10
膣出血〔性器出血〕	20	0.26	出血性卒中	8	0.10
発疹	20	0.26	腎クレアチニン・クリアランス減少	8	0.10
AST (GOT) 上昇	19	0.25	筋肉内出血	8	0.10
下部消化管出血	18	0.23	擦過傷	8	0.10
便秘	18	0.23	アレルギー性皮膚〔アレルギー性皮膚炎〕	8	0.10

*：副作用名は MedDRA 13.0 の基本語。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名。

引用先： 2.7.4 臨床的安全性の表 2.7.4.7-4

1.8.4 添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 873339

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方せん医薬品[※]

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト[®]錠 10mg
イグザレルト[®]錠 15mg
(リバーロキサバン錠)

承認番号	10mg 15mg
薬価収載	10mg 15mg
販売開始	10mg 15mg
国際誕生	2008年9月



Xarelto[®]10mg / Xarelto[®]15mg

D1

■ 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]
- (3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が増大するおそれがある。]
- (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[出血の危険性が増大するおそれがある。]
- (5) 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min未満）の患者[使用経験がない。]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (7) HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル等）を投与中の患者[「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- (8) アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール等）の経口又は注射剤を投与中の患者[「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- (9) 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

■ 組成・性状

販売名	イグザレルト錠 10mg	イグザレルト錠 15mg
成分・含量	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
添加物	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、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン	
色・剤型	淡赤色のフィルムコーティング錠	赤色のフィルムコーティング錠
外形（識別コード）		
直径（mm）	6	6
厚さ（mm）	2.8	2.8
重さ（mg）	87.5	87.5

■ 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

■ 用法・用量

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。[「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照]
- (2) クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 出血リスクが高い患者
止血障害、凝固障害、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、活動性の潰瘍性消化管障害、血管性網膜炎、もしくは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、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[出血の危険性が増大する。]
- (2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 15～49mL/min）[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- (3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 低体重の患者[低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (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。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。
- (2) 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。
 - 1) 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。

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

- 2) 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。
 - 3) 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。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。
 - 4) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
 - (5) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。
 - (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがあるので、注意すること。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。[「相互作用」の項参照]
 - (7) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。
 - (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。

3. 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-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である。[「薬物動態」の項参照]

(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 アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン等	これら薬剤との併用により、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、出血の危険性が增大するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤、フルコナゾールを除く) 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 ケトコナゾール (国内未発売) 等		

(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	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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 クロピドグレル硫酸塩, チクロピジン塩酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が增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。	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。
サリチル酸誘導体 アスピリン等		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ことがある。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ, t-PA製剤 (アルテプラゼ等)	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。
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		
フルコナゾール	これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤10mg 1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のみ併用投与すること。 [「薬物動態」の項参照]	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。
クラリスロマイシン エリスロマイシン		これらの薬剤がCYP3A4 及び P-糖蛋白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	リファンピシンとの併用により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。[「薬物動態」の項参照]	リファンピシンがCYP3A4 及び P-糖蛋白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。
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	併用により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。

4. 副作用

国内データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤15mg (クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg) が1日1回投与された639例中326例 (51.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、鼻出血88例 (13.8%)、皮下出血50例 (7.8%)、歯肉出血40例 (6.3%)、血尿24例 (3.8%)、結膜出血23例 (3.6%)、尿中血陽性18例 (2.8%)、貧血17例 (2.7%)、創傷出血15例 (2.3%)、咯血14例 (2.2%)、口腔内出血12例 (1.9%)、痔出血11例 (1.7%)、便潜血陽性9例 (1.4%)、網膜出血7例 (1.1%)、

メレナ7例 (1.1%)、便潜血7例 (1.1%)、出血7例 (1.1%) 等であった。(承認時)

外国データ：非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤20mg (クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には15mg) が1日1回投与された7,111例中2,096例 (29.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、鼻出血537例 (7.6%)、歯肉出血196例 (2.8%)、血尿195例 (2.7%)、血腫124例 (1.7%)、斑状出血117例 (1.6%)、挫傷94例 (1.3%)、貧血92例 (1.3%)、直腸出血89例 (1.3%)、胃腸出血81例 (1.1%)、結膜出血77例 (1.1%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用^{注1)}

1) **出血**：頭蓋内出血 (0.13%)、脳出血 (0.10%)、出血性卒中 (0.10%)、関節内出血 (0.21%)、眼出血 (0.27%)、網膜出血 (0.12%)、直腸出血 (1.15%)、胃腸出血 (1.05%)、上部消化管出血 (0.55%)、メレナ (0.68%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.19%)、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。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の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。

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。

2) **肝機能障害・黄疸**：ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 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ので、観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用^{注1)}

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10% 未満	0.1～1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}
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	口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇	
循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頰脈
呼吸器	鼻出血	喀血、呼吸困難		
血液	貧血	鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR増加	血小板増加症	血小板数増加
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、ALP 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、腎クレアチニン・クリアランス減少	尿路出血、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇	
生殖器		性器出血	月経過多	
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、擦過傷、		

	1～10% 未満	0.1～1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}
		脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫		
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹 (全身性そう痒症等)	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	けん怠感、創部分泌、発熱	

注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相臨床試験 2 試験の成績を合算している。

注2) 主に、非弁膜症性心房細動以外の患者 (下肢整形外科大手術施行後の患者等) を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明

5. 高齢者への投与

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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)¹⁾、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)²⁾、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)³⁾が報告されている。〕

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている⁴⁾。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

徴候と症状：本剤を過量投与した場合、出血性合併症が生じるおそれがある。

処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。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。

(1) 適宜、次の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の消失半減期は5～13時間である。〔「薬物動態」の項参照〕

(2) 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。

(3) 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。

蛋白結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

9. 適用上の注意

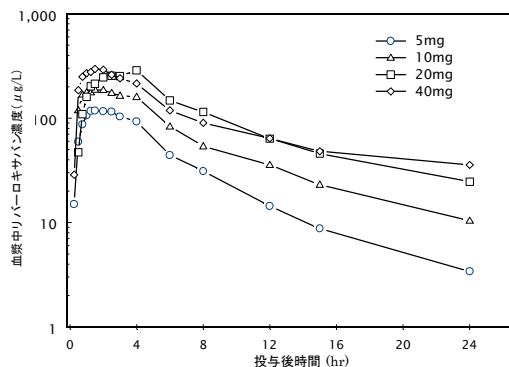
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■ 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人若年健康成人男子32例に本剤5, 10, 20及び40mgを空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後0.5~4時間に最高血漿中濃度 (Cmax) に達した。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。



幾何平均値 (n=8)

投与量	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax ($\mu\text{g/L}$)	tmax * (h)	t _{1/2} (h)
5mg	815.5 (13.2)	141.3 (14.5)	1.4 (0.5~2.5)	5.8 (19.8)
10mg	1,564 (24.5)	226.9 (18.7)	1.4 (0.5~4.0)	7.1 (35.3)
20mg	2,777 (26.9)	341.7 (29.6)	3.3 (0.5~4.0)	8.9 (50.1)
40mg	3,051 (21.3)	329.4 (26.1)	1.4 (0.5~2.0)	12.6 (40.0)

*: 中央値 (範囲) 幾何平均値 (幾何CV (%)), n=8

注) 本剤の承認された1回用量は10mg及び15mgである。

(2) 反復投与

日本人高齢男女36例に、本剤10, 15及び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。

投与量	測定日	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax ($\mu\text{g/L}$)	tmax * (h)	t _{1/2} (h)
10mg	1日目	1,443 (21.0)	232.6 (18.7)	3.0 (1.0~4.0)	5.8 (18.2)
	7日目	1,533 (14.9)	246.9 (10.6)	3.0 (1.5~4.0)	7.7 (41.2)
15mg	1日目	2,080 (26.7)	347.6 (23.0)	4.0 (1.0~4.0)	6.3 (35.1)
	7日目	2,243 (21.1)	330.6 (20.8)	3.5 (0.5~4.0)	8.7 (26.9)
20mg	1日目	2,419 (24.6)	391.2 (21.2)	2.5 (2.0~4.0)	6.1 (20.8)
	7日目	2,839 (20.9)	398.5 (24.8)	3.0 (1.5~4.0)	7.7 (23.6)

*: 中央値 (範囲) 幾何平均値 (幾何CV (%)), n=12

注) 本剤の承認された1回用量は10mg及び15mgである。

2. 吸収・分布・代謝・排泄 (外国人における成績)

本剤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%であった。本剤20mgを食後投与した際のAUCは空腹時投与した際と比較し39%増加した。本剤を静脈内投与した際の分布容積 (Vss) は約50L, 全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に¹⁴Cリバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は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た。

本剤は主にCYP3A4及びCYP2J2による代謝経路により代謝され、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。In vitro試験において、本剤が輸送蛋白であるP-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であることが示されている。

注) 本剤の承認された1回用量は10mg及び15mgである。

3. 蛋白結合

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は約92~95%であった。主にアルブミンに結合する。

4. 腎障害患者における薬物動態 (外国人における成績)

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

5. 肝障害患者における薬物動態 (外国人における成績)

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倍増加し, PT (秒) も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない。

6. 薬物相互作用試験

(1) リトナビル (外国人における成績)

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, Cmax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 (外国人における成績)

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, Cmax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, Cmaxは1.3倍上昇した。

注) 本剤の承認された1回用量は10mg及び15mgである。

(3) クラリスロマイシン・エリスロマイシン (外国人における成績)

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, Cmax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Cmaxともに1.3倍に上昇した。

(4) リファンピシン (外国人における成績)

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。

注) 本剤の承認された1回用量は10mg及び15mgである。

(5) エノキサパリン (外国人における成績)

健康成人男子10例にエノキサパリン4,000IU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 (外国人における成績)

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 (外国人における成績)

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 (外国人における成績)

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在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。

■ 臨床成績

1. 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (J-ROCKET AF 試験)⁵⁾

非弁膜症性心房細動患者 1,278 例 (安全性解析対象例数) に対して本剤 15mg (CLcr : 30~49mL/min の患者には 10mg) 1 日 1 回又はワルファリンカリウム (目標 PT-INR : 70 歳未満は 2.0~3.0, 70 歳以上は 1.6~2.6) が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群 498.9 日、ワルファリン群 481.1 日であった。

有効性主要評価項目 (脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント) は、per protocol 解析対象集団の本剤群 637 例中 11 例、ワルファリン群 637 例中 22 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.26 及び 2.61/100 患者年であった (ハザード比 : 0.49, 95%信頼区間 : 0.24~1.00, 治験薬投与下)。このほか、以下の有効性に関する成績が得られた。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年)	ワルファリン (N=639) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目 ^{注1)}	11 (1.26)	22 (2.60)	0.48 (0.23~1.00)
有効性副次的評価項目1 ^{注2)}	16 (1.83)	24 (2.84)	0.65 (0.34~1.22)
有効性副次的評価項目2 ^{注3)}	19 (2.17)	25 (2.96)	0.74 (0.41~1.34)
脳卒中	10 (1.14)	21 (2.48)	0.46 (0.22~0.98)
虚血性脳卒中	7 (0.80)	17 (2.01)	0.40 (0.17~0.96)
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 (0.16~3.25)
非中枢神経系塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 (0.06~15.8)
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.92 (0.30~28.1)
心血管死	6 (0.68)	2 (0.24)	2.96 (0.60~14.7)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下)

注 1) 脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

注 2) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

注 3) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症, 心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

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」の複合エンドポイントは、本剤群 639 例中 138 例、ワルファリン群 639 例中 124 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 18.04 及び 16.42 (/100 患者年) 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, 非劣性の許容限界値 : ハザード比 2.0)。「重大な出血」の発現率はそれぞれ 3.00 及び 3.59/100 患者年であった (ハザード比 : 0.85, 95%信頼区間 : 0.50~1.43)。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年)	ワルファリン (N=639) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目 ^{注)}	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)
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)

注) 「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」の複合エンドポイント

2. 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (ROCKET AF 試験)⁶⁾

非弁膜症性心房細動患者 14,236 例 (安全性解析対象例数) に対して本剤 20mg (CLcr : 30~49mL/min の患者には 15mg) 1 日 1 回又はワルファリンナトリウム (PT-INR : 2.0~3.0) が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日であった。

有効性主要評価項目 (脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント) は、per protocol 解析対象集団の本剤群 6,958 例中 188 例、ワルファリン群 7,004 例中 241 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.71 及び 2.16/100 患者年であり、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, 非劣性の許容限界値 : ハザード比 1.46, 治験薬投与下)。このほか、以下の有効性に関する成績が得られた。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7,061) n (/100患者年)	ワルファリン (N=7,082) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目 ^{注1)}	189 (1.70)	243 (2.15)	0.79 (0.65~0.95)
有効性副次的評価項目1 ^{注2)}	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 (0.74~0.99)
有効性副次的評価項目2 ^{注3)}	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 (0.74~0.96)
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 (0.70~1.03)
虚血性脳卒中	149 (1.34)	161 (1.42)	0.94 (0.75~1.17)
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)	0.59 (0.37~0.93)
非中枢神経系塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 (0.09~0.61)
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)	0.81 (0.63~1.06)
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)	0.89 (0.73~1.10)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下, 1 施設分の症例を集計から除外)

注 1) 脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

注 2) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

注 3) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症, 心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

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」の複合エンドポイントは、本剤群 7,111 例中 1,475 例、ワルファリン群 7,125 例中

1,449 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 14.91 及び 14.52 (/100 患者年)であった(ハザード比: 1.03, 95%信頼区間: 0.96~1.11)。「重大な出血」の発現率はそれぞれ 3.60 及び 3.45/100 患者年であった(ハザード比 1.04, 95%信頼区間 0.90~1.20)。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7,111) n (/100患者年)	フルファリン (N=7,125) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目 ^{注)}	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96~1.11)
重大な出血	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90~1.20)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96~1.13)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下)

注)「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」の複合エンドポイント

■ 薬効薬理

1. 作用機序⁷⁾

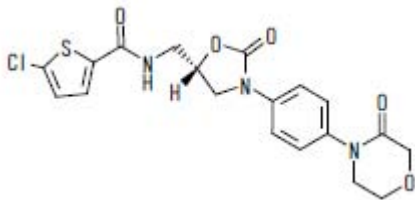
本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない。

2. 抗血栓効果⁷⁻⁹⁾

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: リバーロキサバン (Rivaroxaban) JAN
(rivaroxaban) INN

化学名: 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide

分子式: C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

分子量: 435.88

性状: 本品は白色～微黄色の粉末である。本品は、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリドンにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 包装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10), 140錠(14錠×10), 500錠(10錠×50)

15mg PTP包装 100錠(10錠×10), 140錠(14錠×10), 500錠(10錠×50)

■ 主要文献

1) Steinke, W.: バイエル薬品社内資料 [妊娠ラットにお

ける胎盤通過性] (2007)

- Langewische, FW. et al.: 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] (2004)
- Langewische, FW. et al.: 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] (2006)
- Schwarz, TH. et al.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌] (2004)
- Berkowitz, S. et al.: 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] (2011)
- Nessel, C. et al.: 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] (2010)
- Perzborn, E. et al.: J. Thromb. Haemost. **3**, 514 (2005)
- Biemond, BJ. et al.: Thromb. Haemost. **97**, 471 (2007)
- Perzborn, E. et al.: バイエル薬品社内資料 [マウスにおける血栓塞栓死予防試験] (2005)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談

フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元

バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日に開催された医薬品名称専門協議において、以下のとおり決定され、平成 19 年 12 月 27 日付 薬食審査発第 1227006 号にて通知された。

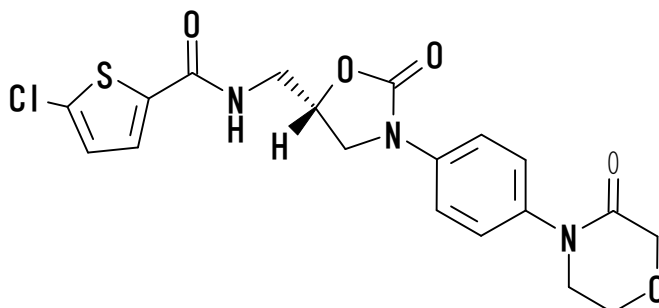
リバロキサバン

JAN : (日本名) リバロキサバン

(英名) Rivaroxaban

化学名 : (日本名) 5-クロロ-N-((5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル)チオフエン-2-カルボキサミド

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



また、平成 23 年 12 月 8 日付 薬食審査発 1208 第 1 号にて、以下の医薬品一般的名称 (JAN) の変更が通知された。

旧 JAN (日本名)	新 JAN (日本名)
リバロキサバン	リバーロキサバン



薬食審査発第 1227006 号
平成 19 年 12 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

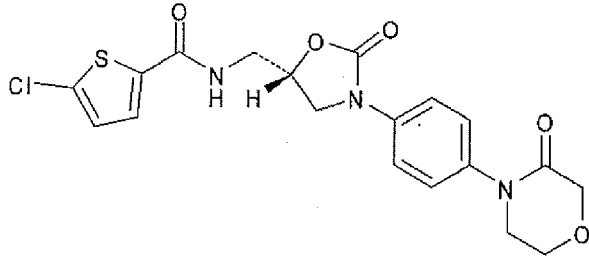


医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「国際一般名 (INN) に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称 (JAN)」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

登録番号： 19-3-B6
JAN (日本名)： リバロキサバン
JAN (英名)： Rivaroxaban



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 52

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wild Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 52

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 52

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

rivaroxabanum

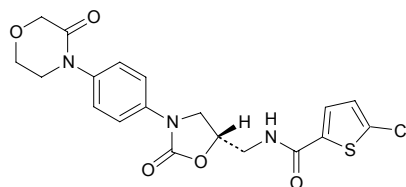
rivaroxaban

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

rivaroxaban

5-chloro-*N*-[[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phényl]oxazolidin-5-yl]méthyl]thiophène-2-carboxamide

rivaroxabán

5-cloro-*N*-[[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamidaC₁₉H₁₈ClN₅O₅S**sabarubicinum**

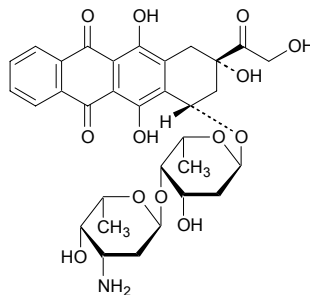
sabarubicin

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-6,9,11-trihydroxy-9-(hydroxyacetyl)-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione

sabarubicine

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didésoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-6,9,11-trihydroxy-9-(hydroxyacétyl)-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione

sabarubicina

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -*L*-lyxo-hexopiranosil)-2,6-didesoxi- α -*L*-lyxo-hexopiranosil]oxi]-6,9,11-trihidroxí-9-(hidroxiacétil)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-dionaC₃₂H₃₇NO₁₃**solabegronum**

solabegron

3'-[2-[[[(2*R*)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]=ethyl]amino]biphenyl-3-carboxylic acid

solabégron

acide 3'-[[2-[[[(2*R*)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]=éthyl]amino]biphényle-3-carboxylique

solabegrón

ácido 3'-[[2-[[[(2*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]=etil]amino]bifenilo-3-carboxílico



薬食審査発 1208 第 1 号
平成 23 年 12 月 8 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称の変更について

今般、既に通知された医薬品の一般的名称について、下記のとおり変更することとしましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

記

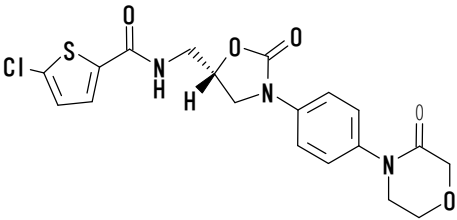
旧 JAN（日本名）	新 JAN（日本名）
リバロキサバン	リバーロキサバン

（参考）

登録番号：19-3-B6

JAN（英名）：Rivaroxaban

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)チオフェン-2-カルボキサミド (別名リバーロキサバン)及びその製剤																																																					
構造式																																																						
効能・効果	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																																																					
用法・用量	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。																																																					
劇薬等の指定																																																						
市販名及び有効成分・分量	イグザレト錠 10mg (1錠中リバーロキサバン 10mg 含有) イグザレト錠 15mg (1錠中リバーロキサバン 15mg 含有)																																																					
毒性	急性； <table border="1" data-bbox="459 1057 1114 1227"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>雌雄</td> <td>経口</td> <td>>500mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌雄</td> <td>静脈内</td> <td>>25mg/kg</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>雌雄</td> <td>経口</td> <td>>500mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ^a</td> <td>雌雄</td> <td>経口</td> <td>>150mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>ポリエチレングリコール (PEG) 6000 溶融共沈体として投与 a: 4 及び 13 週間反復投与試験結果より考察</p> 亜急性； <table border="1" data-bbox="459 1370 1385 1863"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">マウス</td> <td rowspan="2">4 週間^b</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>0, 12.5, 50, 200</td> <td>雄 200 雌 50</td> <td>雌 200mg/kg/日群でヘマトクリット及びヘモグロビン値減少</td> </tr> <tr> <td>0, 50, 100, 200</td> <td>雄 100 雌 200</td> <td>雄 200mg/kg/日群で脾臓辺縁帯細胞密度増加</td> </tr> <tr> <td>13 週間^c</td> <td>経口</td> <td>0, 60, 300, 1,500</td> <td>雌雄 1,500</td> <td>特記所見なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ラット</td> <td rowspan="2">4 週間^b</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>0, 12.5, 50, 200</td> <td>雄 50 雌 200</td> <td>雄 200mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制</td> </tr> <tr> <td>0, 12.5, 50, 200</td> <td>雌雄 200</td> <td>特記所見なし</td> </tr> <tr> <td>13 週間^c</td> <td>経口</td> <td>0, 60, 300, 1,500</td> <td>雌雄 1,500</td> <td>特記所見なし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性	投与経路	概略の致死量	マウス	雌雄	経口	>500mg/kg	雌雄	静脈内	>25mg/kg	ラット	雌雄	経口	>500mg/kg	イヌ ^a	雌雄	経口	>150mg/kg	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	マウス	4 週間 ^b	経口	0, 12.5, 50, 200	雄 200 雌 50	雌 200mg/kg/日群でヘマトクリット及びヘモグロビン値減少	0, 50, 100, 200	雄 100 雌 200	雄 200mg/kg/日群で脾臓辺縁帯細胞密度増加	13 週間 ^c	経口	0, 60, 300, 1,500	雌雄 1,500	特記所見なし	ラット	4 週間 ^b	経口	0, 12.5, 50, 200	雄 50 雌 200	雄 200mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制	0, 12.5, 50, 200	雌雄 200	特記所見なし	13 週間 ^c	経口	0, 60, 300, 1,500	雌雄 1,500	特記所見なし
動物種	性	投与経路	概略の致死量																																																			
マウス	雌雄	経口	>500mg/kg																																																			
	雌雄	静脈内	>25mg/kg																																																			
ラット	雌雄	経口	>500mg/kg																																																			
イヌ ^a	雌雄	経口	>150mg/kg																																																			
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																	
マウス	4 週間 ^b	経口	0, 12.5, 50, 200	雄 200 雌 50	雌 200mg/kg/日群でヘマトクリット及びヘモグロビン値減少																																																	
			0, 50, 100, 200	雄 100 雌 200	雄 200mg/kg/日群で脾臓辺縁帯細胞密度増加																																																	
	13 週間 ^c	経口	0, 60, 300, 1,500	雌雄 1,500	特記所見なし																																																	
ラット	4 週間 ^b	経口	0, 12.5, 50, 200	雄 50 雌 200	雄 200mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制																																																	
			0, 12.5, 50, 200	雌雄 200	特記所見なし																																																	
	13 週間 ^c	経口	0, 60, 300, 1,500	雌雄 1,500	特記所見なし																																																	

	<p>亜急性；（続き）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>4週間^b</td> <td>経口</td> <td>0、15、50、150</td> <td>雌雄 <15</td> <td>雌雄 15mg/kg/日以上 の群で採血及び観血的 血圧測定部位での出血</td> </tr> <tr> <td>13週間^b</td> <td>経口</td> <td>0、15、50、150</td> <td>雌雄 50</td> <td>雌雄 150mg/kg/日群で 歯槽、腸管、膈の出 血、赤血球数、ヘマト クリット及びヘモグロ ビン値減少</td> </tr> </tbody> </table> <p>b: PEG 6000 溶解共沈体として投与 c: 微粉碎剤型として投与</p> <p>慢性；</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>0、12.5、50、200</td> <td>雄 12.5 雌 200</td> <td>雄 50mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td rowspan="2">52週間</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>0、5、15、50</td> <td>雄 50 雌 5</td> <td rowspan="2">雌 15mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制、雌 50mg/kg/日群で1/4頭 の死亡</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれも PEG 6000 溶解共沈体として投与</p>	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	イヌ	4週間 ^b	経口	0、15、50、150	雌雄 <15	雌雄 15mg/kg/日以上 の群で採血及び観血的 血圧測定部位での出血	13週間 ^b	経口	0、15、50、150	雌雄 50	雌雄 150mg/kg/日群で 歯槽、腸管、膈の出 血、赤血球数、ヘマト クリット及びヘモグロ ビン値減少	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	26週間	経口	0、12.5、50、200	雄 12.5 雌 200	雄 50mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制	イヌ	52週間	経口	0、5、15、50	雄 50 雌 5	雌 15mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制、雌 50mg/kg/日群で1/4頭 の死亡		
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																	
イヌ	4週間 ^b	経口	0、15、50、150	雌雄 <15	雌雄 15mg/kg/日以上 の群で採血及び観血的 血圧測定部位での出血																																	
	13週間 ^b	経口	0、15、50、150	雌雄 50	雌雄 150mg/kg/日群で 歯槽、腸管、膈の出 血、赤血球数、ヘマト クリット及びヘモグロ ビン値減少																																	
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																	
ラット	26週間	経口	0、12.5、50、200	雄 12.5 雌 200	雄 50mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制																																	
イヌ	52週間	経口	0、5、15、50	雄 50 雌 5	雌 15mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制、雌 50mg/kg/日群で1/4頭 の死亡																																	
副作用	<p>副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 326/639=51.0%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数（発現率）</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>例数（発現率）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>鼻出血</td> <td>88例（13.8%）</td> <td>尿中血陽性</td> <td>18例（2.8%）</td> </tr> <tr> <td>皮下出血</td> <td>50例（7.8%）</td> <td>便潜血陽性</td> <td>9例（1.4%）</td> </tr> <tr> <td>歯肉出血</td> <td>40例（6.3%）</td> <td>便潜血</td> <td>7例（1.1%）</td> </tr> <tr> <td>血尿</td> <td>24例（3.8%）</td> <td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ^γ増加</td> <td>5例（0.8%）</td> </tr> <tr> <td>結膜出血</td> <td>23例（3.6%）</td> <td>血中アルカリホスファターゼ^γ増加</td> <td>3例（0.5%）</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>17例（2.7%）</td> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>3例（0.5%）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>等</td> <td></td> <td>等</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査異常の種類	例数（発現率）	鼻出血	88例（13.8%）	尿中血陽性	18例（2.8%）	皮下出血	50例（7.8%）	便潜血陽性	9例（1.4%）	歯肉出血	40例（6.3%）	便潜血	7例（1.1%）	血尿	24例（3.8%）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ ^γ 増加	5例（0.8%）	結膜出血	23例（3.6%）	血中アルカリホスファターゼ ^γ 増加	3例（0.5%）	貧血	17例（2.7%）	ヘモグロビン減少	3例（0.5%）		等		等					
副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査異常の種類	例数（発現率）																																			
鼻出血	88例（13.8%）	尿中血陽性	18例（2.8%）																																			
皮下出血	50例（7.8%）	便潜血陽性	9例（1.4%）																																			
歯肉出血	40例（6.3%）	便潜血	7例（1.1%）																																			
血尿	24例（3.8%）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ ^γ 増加	5例（0.8%）																																			
結膜出血	23例（3.6%）	血中アルカリホスファターゼ ^γ 増加	3例（0.5%）																																			
貧血	17例（2.7%）	ヘモグロビン減少	3例（0.5%）																																			
	等		等																																			
会社	バイエル薬品株式会社 製剤：輸入																																					

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	Nomenclature / Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.85#001520741_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	Structure/ Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.86#001541185_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Properties/ Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.87#003119633_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.2	変更なし	Additional Data on Polymorphism and Pseudopolymorphism / Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.09#001699294_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.3	変更なし	Structure Elucidation /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.05#004665421_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturing Site / Rivaroxaban micronized drug substance	T.09.08#001692313_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし (0000/改訂)	Schematic Flowsheet for the Synthesis / Rivaroxaban micronized drug substance	T.09.01#003011735_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.2.2	改訂 (0000/改訂)	Description of the Production of the Key Intermediate(s) / Hydroxyaminophthalimide intermediate	T.09.70#003017232_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3	改訂 (0000/改訂)	Description of the Production of the Key Intermediate(s) / Oxaphthalimide intermediate	T.09.70#003017294_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.4	改訂 (0000/改訂)	Description of the Production of the Key Intermediate(s) / (S)-Oxamine hydrochloride intermediate	T.09.70#003017319_08	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.5	改訂 (0000/改訂)	Description of the Production / Rivaroxaban intermediate	T.09.06#003017189_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Description of the Treatment of the Active Ingredient / Rivaroxaban micronized drug substance	T.09.21#003131565_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Synthesis of Starting Materials Rivaroxaban intermediate	T.09.50#001666624_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Raw Material Specification / Epoxyphthalimide chemical	T.03.94#001883803_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Raw Material Specification / 5-Chlorothiophene-2-carboxylic acid chemical	T.03.94#001883592_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Material Specification / 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinone intermediate	T.03.94#001982349_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Material Specification / Acetic acid chemical	T.03.94#001883740_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Material Specification / Sodium carbonate chemical	T.03.94#001884118_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Raw Material Specification / Thionyl chloride chemical	T.03.94#001884169_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material Specification / Methanol chemical	T.03.94#001884033_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし (0000/改訂)	Raw Material Specification / Hydrochloric acid chemical	T.03.94#001883977_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Raw Material Specification / Methylamine aqueous solution 40 %	T.03.94#001884055_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Raw Material Specification / Toluene chemical	T.03.94#001884185_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Raw Material Specification / 1,1'-Carbonylbisimidazole chemical	T.03.94#001883529_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Raw Material Specification / Ethanol denaturated with toluene chemical	T.03.94#001883826_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Raw Material Specification / Hydrogen chemical	T.03.94#001884015_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.15	変更なし	Raw Material Specification / Palladium on activated charcoal moist chemical	T.03.94#001884097_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.16	変更なし	Raw Material Specification / Sodium hydroxide solution 45 % chemical	T.03.94#001884143_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Raw Material Specification / Acetone chemical	T.03.94#001883774_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.3.18	変更なし	Raw Material Specification / Purified water in bulk chemical	T.03.94#001915301_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.19	変更なし	Raw Materials for the Synthesis / Rivaroxaban intermediate	T.09.05#001663502_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Raw Material Specification / Hydroxyaminophthalimide intermediate	T.03.94#001982544_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	Raw Material Specification / Oxaphthalimide intermediate	T.03.94#001982684_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Raw Material Specification / (S)-Oxamine hydrochloride intermediate	T.03.94#001984086_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Raw Material Specification / Rivaroxaban crude intermediate	T.03.94#001984121_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.5	改訂	Raw Material Specification / Rivaroxaban intermediate	T.03.94#006219107_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.1	変更なし	Release Results of Several Batches / Hydroxyaminophthalimide intermediate	T.03.45#002571029_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.5.2	変更なし	Release Results of Several Batches / Oxaphthalimide intermediate	T.03.45#002570957_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.3	変更なし	Release Results of Several Batches / (S)- Oxamine hydrochloride intermediate	T.03.45#002835751_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.4	変更なし	Release Results of Several Batches / Rivaroxaban crude intermediate	T.03.45#002584374_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.5	変更なし	Release Results of Several Batches / Rivaroxaban intermediate	T.03.45#002571035_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Evaluation of the synthesis of Key Intermediate(s) (Hydroxyaminophthalimide intermediate)	T.09.71#001663793_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.2	変更なし	Evaluation of the synthesis of Key Intermediate(s) (Oxaphthalimide intermediate)	T.09.71#001663852_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.6.3	変更なし	Evaluation of the synthesis of Key Intermediate(s) ((S)-Oxamine hydrochloride intermediate)	T.09.71#001666362_01	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.4	変更なし (0000/改訂)	Discussion of the Synthesis of the Active ingredient / Rivaroxaban intermediate	T.09.99#005620613_01	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.5	変更なし (0000/改訂)	Manufacturing Process Development /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.94#001876348_05	██████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.6	変更なし (0000/新規追加)	Release Results for Toxicological and Clinical Trial Batches /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.46#004640255_05	██████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.7	変更なし (0000/新規追加)	Release Results of Several Batches /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.45#005722190_07	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Schematic Flowsheet for the Synthesis / Rivaroxaban micronized drug substance	T.09.01#003011735_03	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	変更なし	Structure Elucidation /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.05#004665421_01	██████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Structure of Impurities /Rivaroxaban drug substance	T.03.41#003198470_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	General Properties/ Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.87#003119633_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂 (0000/改訂)	Specification /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.01#003676122_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂 (0000/改訂)	Test Procedure /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.03#003582267_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2	変更なし	Proof of Identity by IR Spectrum Recording /General Method analytical	AM-AAL 1#000015114_08	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.3	変更なし	Determination of Modification Identity /General Method analytical	AM-AAL 59#000168687_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.4	変更なし	Particle size distribution using laser diffraction /General Method analytical	AM-PE 69#000493137_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.5	変更なし (0000/新規追加)	Procedure for Additional Tests /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.29#005454852_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.2.6	改訂 (0000/新規追加)	Characterization of Reference Substances for By-Products /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.23#001682271_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.7	新規追加	Characterization of Impurities /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.42#002627396_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Structure Elucidation /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.05#004665421_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Identity /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.52#002953917_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Information on the Development of Analytical Methods /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.37#004703227_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.47#004726418_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.3.5	変更なし(0000/改訂)	Validation of Tests for Residual Solvents /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.49#003256088_06	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし(0000/改訂)	Validation of Test Methods / Other Methods /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.53#005694389_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし(0000/改訂)	Release Results for Toxicological and Clinical Trial Batches /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.46#004640255_05	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし(0000/改訂)	Release Results of Several Batches /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.45#005722190_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.3	変更なし	Release Results of Several Batches /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.45#003078714_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.4	変更なし(0000/改訂)	Release Results for Clinical Trial Batches /Rivaroxaban coated tablet	T.02.46#002895249_03	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.5.1	改訂 (0000/改訂)	Justification of Specification /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.18#004896773_12	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.2	変更なし	Justification of Skip Testing /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.55#001509811_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1	改訂 (0000/新規追 加)	Characterization of the Reference Standard /Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.22#001682204_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials /Rivaroxaban micronized drug substance	T.10.01#001686121_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2	変更なし	Description of the Primary Packaging Material /Foil bag 100 μ m PP colorless transparent (1030) packaging	T.11.04#000223307_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.3	変更なし (0000/改 訂)	Specification /Foil bag 100 μ m PP colorless transparent (1030)	T.11.01#000215757_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.6.4	変更なし	Test Procedure /Foil bag 100 μm PP colorless transparent (1030) packaging	T. 11. 03#000215738_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.5	変更なし	Release Results of Several Batches /Foil bag 100 μm PP colorless transparent (1030) packaging	T. 11. 08#000223304_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.6	変更なし	Visual Identity and Appearance of Primary Packaging Material and Medical Devices / General Method analytical	AM-QP 1#000130662_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.7	変更なし	Test of Color and Transparency of Packaging Materials / General Method analytical	AM-QP 2#000130675_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.8	変更なし	Test of Polymer Identity using IR- Spectroscopy (Reflection) / General Method analytical	AM-QP 19#000133241_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.6.9	変更なし	Test of Thickness of Plastic Foils and Composite Foils / General Method analytical	AM-QP 26#000136206_06	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	変更なし	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.15#001799015_09	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし (0000/改訂)	Stability Data / Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.02#001692351_13	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.3	変更なし	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.05#004704459_03	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.4	変更なし	Stability Data /Chemical Stability /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.06#003200601_02	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.5	変更なし	Retest Period /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.01#001692407_02	████████	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.7.3.1	変更なし（0000/改訂）	Stability Data / Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.02#001692351_13	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.05#004704459_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data /Chemical Stability /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.06#003200601_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.4	変更なし	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban micronized drug substance	T.05.15#001799015_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.01.04#001699862_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Exact Composition of the Drug Product /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.01.02#002894870_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.3	変更なし（0000/改訂）	Packaging Materials /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.10.01#005720577_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.1.4	変更なし (0000/新規追加)	Description of the Drug Product /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.01.04#004362124_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.5	変更なし (0000/新規追加)	Exact Composition of the Drug Product /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.01.02#005443454_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.6	変更なし (0000/新規追加)	Packaging Materials /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.10.01#005720608_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Choice of Drug Substance /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.91#001779140_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.2	変更なし (0000/新規追加)	Choice of Drug Substance /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.91#004814434_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Choice of Excipients /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.92#001779287_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.2	変更なし (0000/新規追加)	Choice of Excipients /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.92#004814438_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Formulation Development /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.93#001801598_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.2.1.2	変更なし	General Properties/ Rivaroxaban micronized drug substance	T.03.87#003119633_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.3	変更なし (0000/新 規追加)	Formulation Development /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.93#004814441_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.4	新規追加	Proof of Product Equivalence after Change of Production Process/Site /Rivaroxaban coated tablet 10 mg compared to Rivaroxaban coated tablet 5 mg	T.02.75#006158914_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.5	新規追加	Proof of Product Equivalence (in vitro) /Rivaroxaban coated tablet 5 mg 10 mg 15 mg	T.02.76#006216462_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	国内	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.6	新規追加	Proof of Product Equivalence (in vitro) /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.76#006192879_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし (0000/改 訂)	Manufacturing Process Development /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.94#001876348_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.3.2	変更なし	Proof of Product Equivalence after Change of Production Process/Site /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.75#001890811_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.3	変更なし (0000/新規追加)	Manufacturing Process Development /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.94#004892077_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.4	変更なし (0000/新規追加)	Proof of Product Equivalence after Change of Production Process/Site /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.75#004916391_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Suitability of Container Closure System/Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.95#001700005_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし (0000/新規追加)	Suitability of Container Closure System/Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.95#004814444_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし (0000/改訂)	Manufacturing Site /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.08#004769331_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.1.2	変更なし（0000/新規追加）	Manufacturing Site /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.08#005465489_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし（0000/改訂）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.06#002947872_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.2	変更なし（0000/新規追加）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.06#005470311_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	変更なし（0000/改訂）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.06#002947872_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	変更なし（0000/改訂）	Description of the Packaging Procedure /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.10.02#005720642_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.3	変更なし（0000/新規追加）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.06#005470311_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.4	変更なし（0000/新規追加）	Description of the Packaging Procedure /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.10.02#005720693_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.4.1	変更なし（0000/改訂）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.06#002947872_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.2	変更なし（0000/新規追加）	Manufacturing Description /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.06#005470311_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Validation of the Manufacturing Process /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.08.19#001813619_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし（0000/新規追加）	Validation of the Manufacturing Process /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.08.19#004907981_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference /Cellulose microcrystalline excipient	T.03.91#000223013_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference /Croscarmellose sodium excipient	T.03.91#000223284_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference /Hypromellose 5 cP excipient	T.03.91#000223386_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference /Lactose monohydrate excipient	T.03.91#000223014_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference /Magnesium stearate excipient	T.03.91#000223017_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Quality Reference /Sodium laurilsulfate excipient	T.03.91#000223445_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.7	変更なし	Quality Reference /Ferric oxide red excipient	T.03.91#000223037_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.8	変更なし	Quality Reference /Hypromellose 15 cP excipient	T.03.91#000223031_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.9	変更なし	Quality Reference /Macrogol 4000 excipient	T.03.91#000574585_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.10	変更なし	Quality Reference /Titanium dioxide excipient	T.03.91#000223020_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし (0000/改 訂)	Assessment of SE Safety /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.61#002887161_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.4.5.2	変更なし (0000/新規追加)	Assessment of SE Safety /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.61#004618446_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	変更なし	Specification /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.01#003078302_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.2	変更なし (0000/新規追加)	Specification /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.01#004844570_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test Procedure /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.02#003077800_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2	改訂	Dissolution Test /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.16#003078038_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3	改訂 (0000/新規追加)	Test Procedure /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.02#004773875_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.4	改訂 (0000/新規追加)	Dissolution Test /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.16#004773965_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし (0000/改訂)	Information on Method Development / Assay and Impurities /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.37#005600741_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.3.2	改訂 (0000/改訂)	Information on Method Develoment / Other Methods /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.54#006068391_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Tests for Assay and Impurities /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.47#004774786_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし (0000/改訂)	Information on Method Develoment / Dissolution /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.38#001799736_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Proof of Dissolution of the Active Drug Substance /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.40#001798864_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし (0000/改訂)	Validation of Test for Dissolution /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.50#003067603_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7	改訂 (0000/改訂)	Validation of Test for Identity /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.52#006069437_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.3.8	変更なし (0000/新規追加)	Information on Method Development / Assay and Impurities /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.37#005600682_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.9	改訂 (0000/新規追加)	Information on Method Development / Other Methods /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.54#006068392_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.10	変更なし (0000/新規追加)	Validation of Tests for Assay and Impurities /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.47#004902535_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.11	変更なし (0000/新規追加)	Information on Method Development / Dissolution /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.38#004892586_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.12	変更なし (0000/新規追加)	Proof of Dissolution of the Active Drug Substance /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.40#004776071_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.13	変更なし (0000/新規追加)	Validation of Test for Dissolution /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.50#005508412_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.14	改訂 (0000/新規追加)	Validation of Test for Identity /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.52#006067710_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Release Results of Several Batches /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.45#003078714_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.4.2	変更なし (0000/改訂)	Release Results for Clinical Trial Batches /Rivaroxaban coated tablet	T.02.46#002895249_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし (0000/新規追加)	Release Results of Several Batches /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.45#005600644_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Assessment of Residual Solvent Content /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.63#001737094_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし (0000/新規追加)	Assessment of Residual Solvent Content /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.63#004554459_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	変更なし (0000/改訂)	Justification of Specification /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.18#003093854_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.2	変更なし	Justification of Skip Testing /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.55#003078988_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.3	変更なし (0000/新規追加)	Justification of Specification /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.18#005619656_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.4	変更なし (0000/新規追加)	Justification of Skip Testing /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.55#004778719_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.6.5	変更なし (0000/新規追加)	Batch-related Raw Data for Submission to Authorities /Rivaroxaban coated tablet 10mg Stability data /Polymorphism	T.02.89#005359084_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし (0000/改訂)	Packaging Materials /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.10.01#005720577_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Description of the Primary Packaging Material /Foil 300 μ m PP colorless transparent (0110) Packaging	T.11.04#000138083_14	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし (0000/改訂)	Specification /Foil 300 μ m PP colorless transparent (0110)	T.11.01#000135013_13	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Test Procedure /Foil 300 μ m PP colorless transparent (0110) packaging	T.11.03#000213285_11	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Release Results of Several Batches /Foil 300 μ m PP colorless transparent (0110) packaging	T.11.08#000135022_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of the Primary Packaging Material /Foil 20 μ m Al sealable to PP (0202 0248) packaging	T.11.04#000138140_10	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし (0000/改訂)	Specification /Foil 20 μ m Al sealable to PP (0202 0248)	T.11.01#000212468_14	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.8	変更なし	Test Procedure /Foil 20 μ m Al sealable to PP (0202 0248) packaging	T.11.03#000212337_12	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.9	変更なし	Release Results of Several Batches /Foil 20 μ m Al sealable to PP (0202 0248) packaging	T.11.08#000135284_09	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.10	変更なし	Description of the Primary Packaging Material /Foil 250 μ m PVC with 40 g/m ² PVDC colorless transparent (0107) packaging	T.11.04#000138057_12	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.11	変更なし (0000/改訂)	Specification /Foil 250 μ m PVC with 40 g/m ² PVDC colorless transparent (0107)	T.11.01#000134977_12	■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.7.12	変更なし	Test Procedure /Foil 250 μ m PVC with 40 g/m ² PVDC colorless transparent (0107) packaging	T.11.03#000196881_11	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.13	変更なし	Release Results of Several Batches /Foil 250 μ m PVC with 40 g/m ² PVDC colorless transparent (0107) packaging	T.11.08#000134988_10	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.14	変更なし	Description of the Primary Packaging Material /Foil 20 μ m Al sealable to PVC/PVDC (0201) packaging	T.11.04#000137290_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.15	変更なし (0000/改訂)	Specification /Foil 20 μ m Al sealable to PVC/PVDC (0201)	T.11.01#000135267_13	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.16	変更なし	Test Procedure /Foil 20 μ m Al sealable to PVC/PVDC (0201) packaging	T.11.03#000136387_10	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.17	変更なし	Release Results of Several Batches /Foil 20 μ m Al sealable to PVC/PVDC (0201) packaging	T.11.08#000135276_08	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.7.18	変更なし	Visual Identity and Appearance of Primary Packaging Material and Medical Devices / General Method analytical	AM-QP 1#000130662_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.19	変更なし	Test of Color and Transparency of Packaging Materials / General Method analytical	AM-QP 2#000130675_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.20	変更なし	Test of Polymer Identity using IR-Spectroscopy (Reflection) / General Method analytical	AM-QP 19#000133241_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.21	変更なし	Testing the Layer Thickness of Aluminium Foils / General Method analytical	AM-QP 20#000133248_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.22	変更なし	Test of Grammage of Aluminum Foils / General Method analytical	AM-QP 21#000133251_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.23	変更なし	Test of sealed joint strength of aluminium foils and plastic cover foils / General Method analytical	AM-QP 22#000133258_08	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.7.24	変更なし	Test of Thickness of Plastic Foils and Composite Foils / General Method analytical	AM-QP 26#000136206_06	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.25	変更なし	Determination of Shrinkage of PVC foils and Composites / General Method analytical	AM-QP 39#000184284_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.26	変更なし (0000/新規追加)	Packaging Materials /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.10.01#005720608_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	変更なし	Shelf Life /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.01#001739146_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	変更なし (0000/改訂)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.02#000527417_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.3	変更なし	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.05#001779615_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.1.4	変更なし	Stability Data under Accelerated Test Conditions /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.14#000226168_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.5	変更なし (0000/改 訂)	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.15#001798759_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.6	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg /site: Leverkusen	T.04.02#005380760_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.7	変更なし (0000/新 規追加)	Shelf Life /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.01#004635586_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.8	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.02#004642916_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.9	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.05#004618141_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.10	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data under Accelerated Test Conditions /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.14#001348087_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.11	変更なし (0000/新 規追加)	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.15#004642212_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.2.1	変更なし (0000/削除)	Stability Data / Supplement to T.04.02 /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.22#001739212_07	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.2	変更なし (0000/新規追加)	Stability Data / Supplement to T.04.02 /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.22#004580258_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし (0000/改訂)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.02#000527417_09	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.05#001779615_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data under Accelerated Test Conditions /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.14#000226168_05	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし (0000/改訂)	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.15#001798759_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Stability Data / Additional Impurities /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.13#001739364_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	変更なし	Stability Data in Bulk Container /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.04.25#001739640_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 10 mg /site: Leverkusen	T.04.02#005380760_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.8	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.02#004642916_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.9	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data / Light Sensitivity /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.05#004618141_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.10	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data under Accelerated Test Conditions /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.14#001348087_03	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.11	変更なし (0000/新 規追加)	Evaluation of Stability Data /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.15#004642212_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.12	変更なし (0000/新 規追加)	Stability Data / Additional Impurities /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.13#004366727_01	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.3.13	変更なし（0000/新規追加）	Stability Data in Bulk Container /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.04.25#004615880_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.1	変更なし（0000/改訂）	Assessment of SE Safety /Rivaroxaban coated tablet 10 mg	T.02.61#002887161_04	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3.2	変更なし（0000/新規追加）	Assessment of SE Safety /Rivaroxaban coated tablet 15 mg	T.02.61#004618446_02	■■■■■	20 / /	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	BAY 59-7939: Effect on Tissue Plasminogen Activator (t-PA)	PH-33906	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	変更なし	BAY 59-7939: Effect on Human α -Chymotrypsin	PH-33916	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	変更なし	BAY 59-7939: Effect on the Serine Protease Human Plasma Kallikrein	PH-33918	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	変更なし	BAY 59-7939: Protection against Thromboembolic Death in Mice	PH-33917	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	変更なし	BAY 59-7939: In Vitro Studies of Biochemical and Pharmacological Properties	PH-32009	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	変更なし	BAY 59-7939: Antithrombotic Activity in the Venous Stasis Thrombosis Model in Rats	PH-32793	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	変更なし	BAY 59-7939: Antithrombotic Activity in an Arteriovenous Shunt Model in Rats	PH-31612	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	変更なし	BAY 59-7939: Its Effect on Thrombus Formation in Experimentally Induced Arterial and Venous Thrombosis in Rats	PH-31613	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.9	変更なし	BAY 59-7939 : Antithrombotic Activity in an Arterial Thrombosis Model Induced by Ferric Chloride in Rats	PH-32794	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	変更なし	BAY 59-7939 : Antithrombotic Activity in an Arteriovenous Shunt Model in Rabbits	PH-31614	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	変更なし	BAY 59-7939 : Antithrombotic Activity in an Arteriovenous Shunt Model in Rabbits Following Oral Administration	PH-32791	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	変更なし	BAY 59-7939: Its Effect on Rat Tail Bleeding Time	PH-31659	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.13	変更なし	BAY 59-7939: Its Effect on Ear Bleeding Time in Rabbits	PH-31611	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.14	変更なし	BAY 59-7939: Its Effect on Ear Bleeding Time in Rabbits Following Oral Administration	PH-32792	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.15	変更なし	Rivaroxaban (BAY 59-7939): Its effect on the activated forms of factor XII, α and β FXIIa	PH-34952	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.16	変更なし	BAY 59-7939: Antithrombotic Activity in an Arterial Thrombosis Model Induced by Ferric Chloride in Mouse	PH-34125	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.17	変更なし	Effects of rivaroxaban metabolites on Factor Xa activity	PH-35076 Version 2		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.18	変更なし	Effects of rivaroxaban and melagatran on tissue factor induced hypercoagulability in rats	PH-35083		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.19	変更なし	Fast kinetics investigation of BAY 59-7939 (Rivaroxaban) binding to FXa	PH-35082		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.20	変更なし	In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor	J Thromb Haemost 2005-3-514	Perzborn E	-	Bayer HealthCare 社	海外	J Thromb Haemost 2005:3:514- 521	参考資料
4.2.1.1.21	変更なし	In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban	J Thromb Haemost 2007-5-886	Gerotziafas GT	-	Pierre and Marie Curie University	海外	J Thromb Haemost 2007:5:886- 888	参考資料
4.2.1.1.22	変更なし	Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939) – an oral, direct factor Xa inhibitor	Thromb Haemost 2007-97-471	Biamond BJ	-	University of Amsterdam	海外	Thromb Haemost 2007:97:471 -477	参考資料
4.2.1.1.23	変更なし	In vitro effects of rivaroxaban on canine and mice factor Xa in plasma: prolongation of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and inhibition of endogenous factor Xa activity.	PH-35297		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.24	変更なし	Effects of JNJ-39039039 (rivaroxaban) on Thrombotic Occlusion in Electrolytically Injured Rat Carotid Artery	R-8473		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.25	変更なし (0000/新規追加)	Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor	Thromb Haemost 2010-103-815	Samama MM	-	Hotel-Dieu University Hospital	海外	Thromb Haemost 2010:103:815-825	参考資料
4.2.1.1.26	変更なし (0000/新規追加)	The effect of rivaroxaban on catheter-induced clotting	R-8562		20 . - 20 .		海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.1	変更なし	Effect of Rivaroxaban in radioligand binding assays	R-8463 Version 3		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.2	変更なし	Effect of Rivaroxaban in enzyme assays	R-8462 Version 3		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.3	変更なし	Rivaroxaban (BAY 59-7939): Determination of Antibacterial Minimal Inhibitory Concentration	PH-35331 Version 2		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.4	変更なし	In vitro checkerboard testing of Rivaroxaban (BAY 59-7939) and Linezolid	PH-35332 Version 2		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2.5	変更なし (0000/新規追加)	Potential of the factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) for the anticoagulation management of patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia	R-8466		20 . - 20 .		海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.1	変更なし	Electrophysiological examination of the effect of BAY 59-7939 on the HERG-mediated potassium current (Study No. T 6064637)	R-8312	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	変更なし	Effects of BAY 59-7939 on the action potential of isolated rabbit cardiac Purkinje fibers (Study No. T 3072509)	PH-33320	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.3	変更なし	BAY 59-7939: Effects on the contractility of the isolated guinea pig ileum (Study No. T5064735)	PH-31503	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.4	変更なし	BAY 59-7939: Influence on haemodynamics, ECG and respiration in anaesthetized dogs after single intraduodenal administration (Study No. T1064731)	PH-31616	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	変更なし	Effect of a single oral administration of BAY 59-7939 on the behavioral and physiological state, open-field behavior, and body temperature of rats (Study No. T2064732)	PH-31412	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.6	変更なし	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the convulsive threshold dose of pentylenetetrazole, on the nocifensive responsiveness to heat, and on the duration of hexobarbital-induced anesthesia in rats (Study No. T3064733)	PH-31413	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.7	変更なし	BAY 59-7939: Effect of a single oral administration on renal function, blood pharmacology and lipid metabolism of rats (Study No. T1070969)	PH-31411	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.8	変更なし	BAY 59-7939: Effect of a single oral administration on blood glucose of fasted and fed rats (Study No. T0070968)	PH-31410	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.9	変更なし	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on gastrointestinal motility in rats (Study No. T4064734)	PH-31414	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.10	変更なし	Plasma concentrations of BAY 59-7939 following a single oral administration in rats: Effects of simultaneous versus delayed administration of activated charcoal (Study No. T2075118)	PH-34045	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.11	変更なし (0000/削 除 (注1))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with acetylsalicylic acid (Study No. T8072513)	PH-32735	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.12	変更なし (0000/削 除 (注1))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with naproxen (Study No. T4072852)	PH-32913	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.13	変更なし（0000/削除（注1））	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with diclofenac (Study No. T4072546)	PH-32914	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.14	変更なし（0000/削除（注1））	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in fed and fastened rats, and assessment of the potential interaction with warfarin (Study No. T3072536)	PH-32948	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.15	変更なし（0000/削除（注1））	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with clopidogrel (Study No. T2072869)	PH-32946	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.16	変更なし（0000/削除（注1））	Interaction between BAY 59-7939 and 3 antiphlogistic drugs (ASS, diclofenac and naproxen) on bleeding time in the anesthetized rat (p.o. administration)	R-8474	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.1	変更なし	BAY 59-7939: Its Effect on the Antithrombotic Activity of Enoxaparin and Unfractionated Heparin in an Arteriovenous Shunt Model in Rats	PH-32386	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.4.2	変更なし	The effects of rivaroxaban, acetylsalicylic acid, and their combination on thrombosis and haemostasis in a rat arteriovenous-shunt model and a tail-transection bleeding time model	PH-34950	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.3	変更なし	The effects of rivaroxaban, clopidogrel, and their combination on thrombosis and haemostasis in a rat arteriovenous-shunt model and a tail-transection bleeding time model	PH-34951	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.4	変更なし	The effects of rivaroxaban, acetylsalicylic acid, clopidogrel and their combinations on thrombosis and haemostasis in a rat arteriovenous-shunt model and a tail- transection bleeding time model	PH-34970	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.5	変更なし	Recombinant factor VIIa (NovoSeven) reduced the bleeding time prolongation induced by rivaroxaban (BAY 59-7939) in anaesthetized rats	PH-34870	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.6	変更なし	FEIBA (Factor Eight Bypassing Activity) reduced the bleeding time prolongation induced by rivaroxaban (BAY 59-7939) in anaesthetized rats	PH-34871	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.7	変更なし	Hemostatic effects of activated factor VII and activated prothrombin complex concentrate in rivaroxaban-anticoagulated primates	R-8472	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.4.8	変更なし	Prothrombin complex concentrate reduced the bleeding time prolongation induced by rivaroxaban (BAY 59-7939) in anaesthetized rats	PH-35374		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.4.9	変更なし (0000/新規追加 (注2))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with acetylsalicylic acid (Study No. T8072513)	PH-32735		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.4.10	変更なし (0000/新規追加 (注2))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with naproxen (Study No. T4072852)	PH-32913		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.4.11	変更なし (0000/新規追加 (注2))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with diclofenac (Study No. T4072546)	PH-32914		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.4.12	変更なし (0000/新規追加 (注2))	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in fed and in fasted rats, and assessment of the potential interaction with warfarin (Study No. T3072536)	PH-32948		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加: 「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.4.13	変更なし（0000/新規追加（注2））	BAY 59-7939: Effects of a single oral administration on the tail transection bleeding time in rats, and assessment of the potential interaction with clopidogrel (Study No. T2072869)	PH-32946	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.4.14	変更なし（0000/新規追加（注2））	Interaction between BAY 59-7939 and 3 antiphlogistic drugs (ASS, diclofenac and naproxen) on bleeding time in the anesthetized rat (p.o. administration)	R-8474	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	変更なし	BAY 59-7939 (Rivaroxaban): Bioanalytical methods and varidation for preclinical and toxicokinetic studies	PH-34971	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	変更なし	Synthesis of [¹⁴ C]BAY 59-7939	PH-30779	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	変更なし	Absorption, plasma concentrations and excretion of radioactivity in Wistar rats after single oral and intravenous administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939	PH-32076 Version 3	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	変更なし	Pharmacokinetics of the unchanged compound in male Wistar rats after single intravenous and oral administration	PH-32007	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.3	変更なし	Pharmacokinetics of radioactivity and of BAY 59-7939 in female Beagle dogs after single administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939	PH-33250		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	変更なし	Pharmacokinetics of the unchanged compound in female Beagle dogs after single intravenous and oral administration	PH-31990		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	変更なし	Investigation of the stability of BAY 59-7939 in plasma, binding to plasma proteins, reversibility of binding, and erythrocyte/plasma partitioning using [¹⁴ C]BAY 59-7939 in vitro	PH-32966		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	変更なし	Extended investigation of the binding to plasma proteins and interaction studies of BAY 59-7939 using [¹⁴ C]BAY 59-7939 in human plasma in vitro	PH-33395 Version 2		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	変更なし	Whole-body autoradiography in rats after single intravenous and oral administration	PH-32339		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	変更なし	Quantitative distribution of radioactivity and elimination from plasma, organs, and tissues of male Wistar rats and Long Evans rats after single oral administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939	PH-33719 Version 2		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3.5	変更なし	Quantitative distribution of radioactivity and elimination from plasma, organs, and tissues of male Wistar rats after repeated oral administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939, including metabolic pattern	PH-34647 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	変更なし	Qualitative and quantitative whole-body autoradiography. Distribution of radioactivity and elimination from blood, organs and tissues after single oral administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939 to pregnant Wistar rats	PH-34872	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.1	変更なし	In vitro metabolic profiling and species comparison in liver microsomes and hepatocytes	PH-34783	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	変更なし	Isolation and structure elucidation of metabolites from in vitro samples (human liver microsomal incubations) and in vivo samples (rat urine / bile/ feces and human urine)	PH-34610	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	変更なし	In vitro and in vivo metabolism of (S)-oxamine, a metabolite of BAY 59-7939, in man	PH-34935	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	変更なし	Identification of human CYP isoforms involved in the in vitro metabolism of BAY 59-7939	PH-32627 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.5	変更なし	Effects of drugs on the oxidative metabolism of BAY 59-7939 in vitro	PH-34973	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4.6	変更なし	Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP isoforms	PH-31634	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.7	変更なし	Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A4	PH-34858	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.8	変更なし	Evaluation of the CYP induction potential of BAY 59-7939 in cultured human hepatocytes	PH-33718	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.9	変更なし	Biotransformation in CD-1 mice (metabolite profiles in plasma and urine)	PH-33897 Version 3	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.10	変更なし	[¹⁴ C]BAY 59-7939 : Biotransformation in rats (metabolite profiles in plasma, urine, bile, and feces)	PH-31969 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.11	変更なし	[¹⁴ C]BAY 59-7939 : Biotransformation in dogs (metabolite profiles in plasma, urine, and feces)	PH-33092 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.12	変更なし	[¹⁴ C]BAY 59-7939 : Biotransformation in Man (metabolite profiles in plasma, urine, and feces)	PH-33230 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.5.1	変更なし	Secretion of radioactivity into milk of lactating rats after single oral administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939	PH-33434	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.1	変更なし	Investigation on cell permeability of BAY 59-7939 in Caco-2 cells with regard to BCS classification	PH-34936	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	変更なし	In vitro studies in L-MDR1 cells to evaluate the P-gp-substrate characteristics	PH-34986	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.3	変更なし	Determination of the inhibitory potency towards human P-glycoprotein	PH-34937	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.4	変更なし	Plasma and brain concentrations of [¹⁴ C]BAY 59-7939 radioactivity and of unchanged BAY 59-7939 in male P-gp double knock-out mdrla/lb mice and wild-type mice after single intravenous and oral administration of [¹⁴ C]BAY 59-7939 or BAY 59-7939	PH-34985	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.5	変更なし	In vitro studies in MDCKII-Bcrp cells to evaluate the Bcrp-substrate characteristics of BAY 59-7939	PH-34987	■■■■■	20 . 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.6	変更なし	Determination of the inhibitory potency towards Breast Cancer Resistance Protein	PH-35219	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.7.7	変更なし	In vitro studies to evaluate the inhibitory potential of various drugs on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 cells	PH-35258 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.8	変更なし	In vitro studies in MDCKII-Bcrp cells to evaluate the influence of various drugs on Bcrp mediated rivaroxaban transport	PH-35272	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.9	変更なし	In vitro studies to evaluate the inhibitory potential of quinidine on the efflux of BAY 59-7939 across L-MDR1 cells	PH-35323	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.10	変更なし	Pharmacokinetics of BAY 59-7939 in Beagle dogs after single oral administration of five different tablet forms	PH-35039	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.11	変更なし (0000/新 規追加)	In vitro studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the substrate characteristics of BAY 59-7939 for human BCRP	PH-36090	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	変更なし	BAY 59-7939 Acute toxicity in the mouse and rat after oral administration and in the mouse after intravenous administration	PH-31843	■■■■■ ■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	変更なし	BAY 59-7939 Subacute Oral Toxicity Study in CD-1 Mice (4 Weeks Administration by Gavage)	PH-33755	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.2	変更なし	BAY 59-7939 Subacute Oral Toxicity Study in CD-1 Mice (13 Weeks Administration by Gavage)	PH-33902	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	変更なし	BAY 59-7939 Subchronic Toxicity Study in CD-1 Mice (13 Weeks Administration by the Diet)	PH-34138	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.4	変更なし	BAY 59-7939 Subchronic Oral Toxicity Study in CD-1 Mice (13 Weeks Administration by Gavage)	PH-34378	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	変更なし	BAY 59-7939 Subchronic toxicity study in rats oral administration (gavage) for approximately 4 weeks	PH-32303	■■■■■ ■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	変更なし	BAY 59-7939 Plasma Concentrations in a 4-week Oral Toxicity Study on Wistar rats.	PH-32333	■■■■■ ■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.7	変更なし	BAY 59-7939 Study on Subchronic Toxicity in Rats(Administration by Gavage for 3 Months with a 4 Week Recovery Period)	PH-33051	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.8	変更なし	BAY 59-7939 Study on Subchronic Toxicity in Rats (Administration by Gavage for 3 Months with a 4 Week Recovery Period) First Amendment to Bayer Report No. PH- 33051 of December 10, 2003	PH-33051A	■■■■■	20 . 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.9	変更なし	BAY 59-7939 Coprecipitate 10% 100 (Factor Xa Inhibitor Project) Subchronic oral toxicity study in rats (13 weeks administration by diet) Revised final report of Report PH-34553 of August 07, 2006	PH-34553 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.10	変更なし	BAY 59-7939 Subchronic Oral Toxicity Study in Wistar Rats (13 Weeks Administration by Gavage)	PH-34379	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.11	変更なし	BAY 59-7939 Chronic Toxicity Study in Wistar Rats (6 Months Administration by Gavage)	PH-33611	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.12	変更なし	BAY 59-7939 - Subacute toxicity study in beagle dogs (4 week gavage study)	PH-31848	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.13	変更なし	BAY 59-7939 Plasma Concentrations in a 4-week Oral Toxicity Study on Beagle dogs.	PH-32348	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.14	変更なし	Bay 59-7939 Subchronic Oral Toxicity Study in Beagle Dogs (13 Weeks Administration by Gavage)	PH-33056	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.15	変更なし	BAY 59-7939 Chronic Oral Toxicity Study in Beagle Dogs (52 Week Gavage Study)	PH-34235	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	変更なし	BAY 59-7939 SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD	PH-31770	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	変更なし	BAY 59-7939 SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD	PH-33561	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.3	変更なし	BAY 59-7939 SALMONELLA/MICROSOME TEST PLATE INCORPORATION AND PREINCUBATION METHOD	PH-34016	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.4	変更なし	BAY 59-7939 IN VITRO CHROMOSOME ABERRATION TEST WITH CHINESE HAMSTER V79 CELLS	PH-31537	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.5	変更なし	BAY 59-7939 IN VITRO CHROMOSOME ABERRATION TEST WITH CHINESE HAMSTER V79 CELLS	PH-34198	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.2.1	変更なし	BAY 59-7939 MICRONUCLEUS-TEST ON THE MALE MOUSE	PH-31536	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.2	変更なし	BAY 59-7939 Subacute toxicokinetic study in mice after intraperitoneal administration	PH-33256	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.1	変更なし (0000/新 規追加)	BAY 59-7939 Carcinogenicity Study in CD-1 Mice (2 Years Administration by Gavage)	PH-36243	■■■■■	20 . - 20 . ■	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4.1.2	変更なし (0000/新 規追加)	BAY 59-7939 Carcinogenicity Study in Wistar Rats (2 Years Administration by Gavage)	PH-36242	■■■■■	20 . - 20 . ■	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.1.1	変更なし	BAY 59-7939 Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats after Oral Administration	PH-33273	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	変更なし	BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rats after Oral Administration	PH-33582	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.2	変更なし	BAY 59-7939 Developmental Toxicity Study in Rabbits after Oral Administration	PH-33380	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.3	変更なし	BAY 59-7939 Plasma Concentrations of BAY 59-7939 in a Developmental Toxicity Study on Rabbits	PH-33368	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3.1	変更なし	BAY 59-7939 Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Rats Including Maternal Function after Oral Administration	PH-34608	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.4.1	変更なし (0000/新 規追加)	BAY 59-7939 Pilot Study in Neonatal Rats (Repeated Administration by Gavage for 23 Days Starting on Postnatal Day 4)	PH-36153	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.4.2	変更なし (0000/新 規追加)	BAY 59-7939 Repeated Dose Study in Systemic Toxicity in Neonatal Rats (14-Weeks Daily Administration by Gavage Starting on PND 10)	PH-36347	■■■■■	20 . - - 20 . ■	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.1	変更なし	BAY 59-7939 Local Tolerability Study in Beagle Dogs After Paravasal, Intravenous and Intraarterial Injections	PH-33414	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6.2	変更なし	BAY 59-7939 Local Tolerability Study in Beagle Dogs after Paravasal, Intravenous and Intraarterial Administration	PH-34442	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.3.1	変更なし	Rivaroxaban (BAY 59-7939) In vitro mitochondrial toxicity testing	PH-35342	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.3.2	変更なし	BAY 59-7939 Subacute Oral Toxicity Study in Rats (Exploratory Study to Identify Ingredients of Urine Crystals Occurring after Administration by Gavage over 4 Weeks)	PH-34944	■■■■■	20 . 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.3.3	変更なし (0000/新 規追加)	BAY 59-7939 Mechanistic Study on Mitochondrial Protein Synthesis after Repeat- Dose (4- Week) Administration to Male Wistar Rats	PH-36161	■■■■■	20 . 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.6.1	変更なし	Anilino-morpholinone Project: BAY 59-7939 Special Study Ames-Test Plate Incorporation Screening	PH-34344	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.6.2	変更なし	Anilino-morpholinone Subacute Oral Toxicity Study in Wistar Rats (4 Weeks Administration by Gavage)	PH-34876	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	BAY 59-7939 In vitro 3T3 MU (neutral red uptake) phototoxicity assay	PH-33880	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	変更なし	BAY 59-7939 Determination of Plasma Levels in Mice After Single Administration by Gavage	PH-34588	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7.3	変更なし	BAY 59-7939 micronized drug substance and BAY 59-7939 Coprecipitate 10%100 Subacute Oral Toxicity Study in Mice (2 Weeks Administration by Diet)	PH-33609		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.4	変更なし	BAY 59-7939 (coprecipitate in PEG 6000) Exploratory study for subacute oral toxicity in mice (Two-week administration via diet)	PH-33623		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.5	変更なし	BAY 59-7939 Coprecipitate 10% 100 Pilot Toxicity Study in Mice (2 Week Administration by Diet)	PH-34107		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.6	変更なし	BAY 59-7939 Toxicokinetic Study in Wistar Rats (Single Administration by Gavage)	PH-34594		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.7	変更なし	BAY 59-7939 Subacute feeding study with micronized drug substance and coprecipitate in Wistar rats (2-week administration)	PH-33599		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.8	変更なし	BAY 59-7939 Coprecipitate in PEG 6000 Subacute feeding study in Wistar rats (2-week administration)	PH-33780		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.9	変更なし	BAY 59-7939 Coprecipitate 10% 100 Pilot Toxicity Study in Rats (2 Week Administration by Diet)	PH-34088		-20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7.10	変更なし	BAY 59-7939 Subacute Toxicity Study in Wistar Rats (4 Weeks Administration by Gavage)	PH-34480	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.11	変更なし	BAY 59-7939 Acute intravenous toxicity study in Wistar rats and 2 weeks recovery	PH-33496	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.12	変更なし	BAY 59-7939 Subacute Toxicity Study in Wistar Rats (2 Weeks Intravenous Administration)	PH-34189	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.13	変更なし	BAY 59-7939 SOL CONC 0.007% 20ML 002 Subacute Toxicity Study in Wistar Rats (2 Weeks Administration by Intravenous Administration)	PH-34534	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.14	変更なし	BAY 59-7939 Nanosuspension 2% (w/v) (IFT 163 Nanosuspension 2% (w/v)) Subacute Toxicity Study in Wistar Rats (2 Weeks Administration by Intravenous Administration)	PH-34646	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.15	変更なし	BAY 59-7939 Toxicokinetic Studies in Rats after Single Subcutaneous Administration	PH-33681	■■■■■	-20 . ■	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所に移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7.16	変更なし	Rivaroxaban (BAY 59-7939) Melt Coprecipitate for Toxicological Studies	PH-34996		20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.17	新規追加	BAY 14-1877 Oncogenicity Study in CD-1 Mice (21 - Months Administration in Diet)	AT05038		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ6から7における削除:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に他の箇所へ移動させた資料

(注2) ページ9から10における新規追加:「事前評価相談」の照会事項により、初回申請「0000」時に当該箇所へ移動させてきた資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.1.1	変更なし	Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 3-way crossover study to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of BAY 59-7939 following single-dose administrations of either 5 mg or 20 mg immediate-release tablet doses in comparison to 1 mg BAY 59-7939 intravenous infusion for 30 minutes in healthy male subjects	PH-34919	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.2	変更なし	Single-center, non-randomized, non-placebo-controlled, non-blinded, cross-over investigation of the pharmacokinetics of BAY 59-7939 after single dose application of BAY 59-7939 either as conventional BAY 59-7939 tablets or as topical release of BAY 59-7939 drug substance or drug solution (both via the Enterion™ capsule) in healthy male volunteers	PH-33308	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.3	変更なし	Randomized, open-label, two-fold cross-over study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on safety, tolerability and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 tablet given to healthy male subjects	PH-34948	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.4	変更なし	Randomized, open-label, two-fold cross-over study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on safety, tolerability and pharmacokinetics of 20 mg BAY 59-7939 / rivaroxaban tablet given to healthy male subjects.	PH-35231	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.5	変更なし	Randomized, non-blind, non-controlled, 3-way crossover study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of different dose strengths of rivaroxaban administered with food in healthy male subjects.	PH-36272	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.2.1	変更なし	Randomized, non blinded, two-way crossover study to establish the bioequivalency between a BAY 59-7939 tablet (Development No.365) 15 mg and a BAY 59-7939 tablet (Development No.367) 15 mg in healthy adult male subjects under fasting condition.	A45677	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.1	変更なし	Harmonization of data evaluation in pharmacokinetics - a task force report. 2nd revised edition June 1992	R-5747	■■■■■	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.2	変更なし	Harmonization of data evaluation in pharmacokinetics - a task force report	Amendment A to R-5747	■■■■■	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.3	変更なし	Recommendation for the harmonisation of analytical methodology in pharmacokinetic investigations - a task force report -	PH-30516	■■■■■	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.4	変更なし	Bioanalytical methods and validation data for the determination of BAY 59-7939 in human plasma, urine and dialysate	PH-34945 Version 2	■■■■■	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.1	変更なし	Investigation of the stability of BAY 59-7939 in plasma, binding to plasma proteins, reversibility of binding, and erythrocyte/plasma partitioning using [¹⁴ C]BAY 59-7939 in vitro	PH-32966	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.1.2	変更なし	Extended investigation of the binding to plasma proteins and interaction studies of BAY 59-7939 using [¹⁴ C]BAY 59-7939 in human plasma in vitro	PH-33395 Version 2	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.1	変更なし	In Vitro Metabolic Profiling and Species Comparison in Liver Microsomes and Hepatocytes	PH-34783	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.2	変更なし	Isolation and structure elucidation of metabolites from in vitro samples (human liver microsomal incubations) and in vivo samples (rat urine/ bile/ feces and human urine)	PH-34610	■■■■■	20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.2.3	変更なし	In vitro and in vivo metabolism of (S)-oxamine, a metabolite of BAY 59-7939, in man	PH-34935	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.4	変更なし	Identification of human CYP isoforms involved in the in vitro metabolism of BAY 59-7939	PH-32627 Version 2	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.5	変更なし	Effects of drugs on the oxidative metabolism of BAY 59-7939 in vitro	PH-34973	■■■■	20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.6	変更なし	Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP isoforms	PH-31634	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.7	変更なし	Determination of the inhibitory potency of BAY 59-7939 towards human CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A4	PH-34858	■■■■	20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.2.8	変更なし	Evaluation of the CYP induction potential of BAY 59-7939 in cultured human hepatocytes	PH-33718	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.1	変更なし	Investigation on cell permeability of BAY 59-7939 in Caco-2 cells with regard to BCS classification	PH-34936	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.2	変更なし	In vitro studies in L-MDR1 cells to evaluate the P-gp-substrate characteristics	PH-34986	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.3	変更なし	Determination of the inhibitory potency towards human P-glycoprotein	PH-34937	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.4	変更なし	In vitro studies in MDCKII-Bcrp cells to evaluate the Bcrp-substrate characteristics of BAY 59-7939	PH-34987	■■■■	20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2.3.5	変更なし	In vitro studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the substrate characteristics of BAY 59-7939 for human BCRP	PH-36090	■■■■	20 . -	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese male subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 tablet after single oral doses of 5, 10, 20, and 40 mg under the fasting condition	MRR-00081 Amendment B	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.2	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese male subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 tablet after multiple oral doses of 10, 20 and 30 mg bid for 6 days	MRR-00091 Amendment A	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.3	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese elderly male and female Japanese subjects to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 tablet after single oral doses of 10, 20, 30, 40 and 50 mg under the fed condition	MRR-00183 Amendment A	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.4	変更なし	Clinical pharmacology study in Japanese healthy elderly subjects to investigate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of Bay 59-7939 multiple doses with 10, 15 and 20 mg once daily under fed condition	MRR-00286	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.5	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison (with one cross-over dose step) dose-escalation study in healthy male subjects to investigate the safety, tolerability and pharmacodynamic effect as well as the pharmacokinetics of BAY 59-7939 after single dose starting with 10 mg of BAY 59-7939 as oral solution or tablet (BAY 59-7939/10842)	PH-33050 Amendment B	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer AG	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.1.6	変更なし	Single-centre, randomised, placebo-controlled, single-blind, parallel-group investigation of the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 after multiple dose application of BAY 59-7939 as conventional BAY 59-7939 tablets in healthy male volunteers	PH-33185 Amendment A	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.1.7	変更なし	Single-centre, open, non-randomised, non-placebo-controlled study to investigate the metabolism, excretion pattern, mass balance, safety, tolerability, and pharmacokinetics after single-dose oral administration of 10 mg [¹⁴ C] BAY 59-7939 in healthy male subjects	PH-33229	■■■■■	20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled dose escalation study in elderly male and female healthy subjects to investigate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 given after a standard breakfast	PH-33800	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.2	変更なし	Investigation of safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects older than 75 years compared to young subjects of both genders in a randomized, single-blind, placebo-controlled trial	PH-34102	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.3	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with renal impairment and in age comparable male and female subjects with normal renal function following single-dose administration in a multiple-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-34327	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.4	変更なし	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 10 mg BAY 59-7939 in male and female patients with hepatic impairment (classified as Child Pugh A or B) and in age- and weight-matched male and female healthy subjects following single-dose administration in a single-center, non-randomized, non-controlled, non-blinded, observational study with group stratification	PH-34521		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.5	変更なし	The effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of BAY 59-7939	MMRR-1656		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3.6	変更なし	Single-blind, randomized investigation of safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in male and female subjects of different weight categories	PH-34035		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.1	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, cross-over study to investigate the influence of a 3 day pretreatment with 300 mg of Ranitidine on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 30 mg BAY 59-7939 single oral dose in healthy male subjects	PH-33600		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.2	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, cross-over study to investigate the influence of a co-administration of 10 mL of Maalox® on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 30 mg BAY 59-7939 single oral dose in healthy male subjects	PH-33601		20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.3	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, threefold cross-over study to investigate the influence of the co-administration of 7.5 mg midazolam on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of 20 mg BAY 59-7939 single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single oral dose and vice versa in healthy male subjects	PH-33240	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.4	変更なし	Randomized, non-blind, non-placebo-controlled, 2-fold cross-over study to investigate the influence of the simultaneous administration of multiple doses of BAY 59-7939 (20 mg bid) and of digoxin (0.375 mg od) on the pharmacokinetics of both drugs and to investigate the safety and tolerability of the combined treatment in 20 healthy male	PH-34140	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.5	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, three-way crossover study to investigate the influence of multiple doses of 20 mg atorvastatin once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy male subjects.	PH-35053	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.6	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of a pre- and co-administration of 200 mg ketoconazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of BAY 59-7939 alone in 12 healthy male subjects.	PH-33159 Amendment A	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.7	変更なし	Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of 400 mg ketoconazole once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of multiple oral doses of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to multiple oral doses of 10 mg of BAY 59-7939 alone in healthy male subjects	PH-34812	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.8	変更なし	Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled study with inter-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of 600 mg Ritonavir bid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59 7939 in comparison to a single oral dose of 10 mg of BAY 59 7939 alone in healthy male subjects	PH-34879	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.9	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg erythromycin tid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of 10 mg BAY 59-7939 in comparison to a single dose of 10 mg BAY 59-7939 alone in healthy male subjects	PH-34807	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.10	変更なし	Non-randomized, non-blinded, non-placebo-controlled study with intra-individual comparison to investigate the influence of multiple doses of rifampicin qd on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 20 mg BAY 59-7939/rivaroxaban in comparison to a single dose of 20 mg of BAY 59-7939/rivaroxaban alone in healthy male subjects	PH-35044	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.11	変更なし	Single dose, non-blinded, randomized, non-placebo-controlled crossover study to investigate the potential influence of 40 mg of enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy, male subjects	PH-32714	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.12	変更なし	Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a Aspirin run-in period to investigate the influence of two doses of Aspirin once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa	PH-33775	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.13	変更なし	Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a Naproxen run-in period to investigate the influence of two doses of Naproxen once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa	PH-33776	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.14	変更なし	Randomized, non-blinded, two-way cross-over study with a Clopidogrel run-in period to investigate the influence of two doses of Clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939 in 14 healthy male subjects and vice versa	PH-33951	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.15	変更なし	This study will investigate the platelet aggregation response of healthy male subjects to Clopidogrel and continue “responders” in a randomized, non-blinded, three-way cross-over study part to investigate the influence of two doses of Clopidogrel once daily on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of 15 mg BAY 59-7939	PH-34763	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.16	変更なし	Investigating the effect of the CYP2C19*2 and *3 polymorphisms on bleeding time measured in volunteers receiving clopidogrel treatment, rivaroxaban (BAY 59-7939) treatment and rivaroxaban/clopidogrel co-treatment.	A45974	■■■■■	20 . - 20 .	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.17	変更なし	Investigating the effect of CYP2C19*17 on bleeding time measured in volunteers receiving clopidogrel treatment, rivaroxaban (BAY 59-7939) treatment and rivaroxaban/clopidogrel co-treatment.	Supplement to A45974	■■■■■	20 . - 20 .	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.18	変更なし	Randomized, non-blinded, non-placebo-controlled, twofold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 500 mg clarithromycin bid on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of 10 mg Rivaroxaban / BAY 59-7939 in comparison to a single dose of 10 mg Rivaroxaban/BAY 59-7939 alone in healthy male subjects	PH-35302	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.19	変更なし	Open-Label, 2-Way Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Does of Rivaroxaban	R-8564	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.20	変更なし	Randomized, open label, 2-fold cross-over study to investigate the influence of multiple doses of 400 mg fluconazole on safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single oral does of 20 mg rivaroxaban in healthy male subjects	PH-36370	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer Schering Pharma 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.21	変更なし	Randomized, placebo-controlled, parallel-group study in Japanese healthy male subjects to investigate the pharmacodynamics and pharmacokinetics during the switching procedure from warfarin to rivaroxaban	A51960	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■	国内	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.22	変更なし	Non-randomized, open-label study with two treatment periods to investigate the potential interaction between a single dose of 15 mg of warfarin and a single dose of 5 mg BAY 59-7939 in healthy male subjects in terms of safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics	PH-34873	■■■■■	20 . - 20 .	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.23	変更なし	Randomized, placebo-controlled, parallel-group study in healthy male subjects to investigate the pharmacodynamics during the switching procedure from warfarin to rivaroxaban	PH-36332	■■■■■	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.1	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct Factor Xa Inhibitor, in three Japanese Phase II studies Study No. 11866, 11390 and 12024	PH-35063	■■■■■	20 . - 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.2	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939 in Japanese phase III study (#12620) with the aim to identify the PK and PK/PD models and to characterize the inter- and intra-individual variability in the derived PK and PD parameters.	PH-36436	■■■■■	20 . - 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.3	変更なし	Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis Exploratory Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Rivaroxaban Based on Data from Study 39039039AFL3001	R-8587	-	20 . - 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.4	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939, an oral direct Factor Xa Inhibitor, in Phase II dose-ranging studies in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis (BAY 59-7939/11223 - ODIXa-DVT and BAY 59-7939/11528 - EINSTEIN-DVT)	PH-34581 Version 3	■■■■■	-	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.4.1.1	変更なし	Randomized, open-label, two-fold cross-over pilot study to investigate the effect of 5 and 30 mg BAY 59-7939 on the thrombin generation in 12 healthy male subjects	PH-33444		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.4.1.2	変更なし	A randomized, double-blinded, double-dummy, 4-way crossover, placebo- and active-controlled phase-I study to investigate the influence of single doses (15 and 45 mg) of BAY 59-7939 on the QTc interval in healthy male and female subjects	PH-34050		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.4.2.1	変更なし	Exploratory Analyses Of Pharmacodynamic Coagulation Measurements in Subjects with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban For The Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism Based on Data from the Study 39039039AFL3001	R-8593		20 . - 20 .		海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.1	変更なし	BAY 59-7939 (Factor Xa inhibitor) Phase II low dose study in patients with atrial fibrillation	MRR-00267		20 . - 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	BAY 59-7939 (Factor Xa inhibitor) Phase II once daily dose study in patients with atrial fibrillation	MRR-00297		20 . - 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	改訂	Evaluation of the efficacy and safety of rivaroxaban (BAY 59-7939) for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in subjects with non-valvular atrial fibrillation	A49701		20 . - 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	Technical report - Additional analyses for Japanese submission	R-8602		-	バイエル薬品	国内	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.5	変更なし	Transfer Report - Exploratory Analysis of Selected Comedication Categories on Bleeding and Efficacy (Study: JROCKET)	R-8600	■■■■■	—	バイエル薬品	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.6	変更なし	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicenter, Event-Driven, Non-inferiority Study Comparing the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Rivaroxaban (BAY 59-7939) With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation	R-8570	■■■■■	20 . — 20 .	■■■■■ ■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.7	変更なし	Transfer Report - Exploratory Analysis of Selected Comedication Categories on Bleeding and Efficacy (SN: 11630)	R-8571	■■■■■	—	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.1	変更なし	BAY 59-7939 (Factor Xa inhibitor) Phase II study in patients with atrial fibrillation	MRR-00199 (Study 11390)	■■■■■	20 . — 20 .	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.1	変更なし	Technical report - Integrated analysis of rivaroxaban (BAY 59-7939) studies 12620 (J-ROCKET) and 11630 (ROCKET) with regard to efficacy and safety	R-8603 (Study 12620, 11630)	■■■■■	—	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.2	変更なし	ISLS	R-8569	—	—	—	—	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.3	変更なし	Pooled analysis of safety of rivaroxaban (BAY 59-7939) in subjects included in Phase I clinical trials up to 2010-9-2 with focus on 20 mg dose	PH-36320	—	—	—	—	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.4	変更なし	integrated analysis of rivaroxaban (BAY59-7939) based on data from the studies 10942,10944 and 11527 (prevention of venous thromboembolism) as well as 11223 and 11528 (treatment of venous thromboembolism) with regard to safety	MRR-00300	—	—	—	—	社内報告書	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3.5	変更なし	Pooled analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in subjects included in Phase I clinical trials	PH-34982 Version2		—	—	—	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.6	変更なし	Pooled analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in subjects included in Phase I clinical trials	PH-36318		—	—	—	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.1	変更なし	Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic proximal deep vein thrombosis	MRR-00150		20 . — 20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.2	変更なし	Once-daily oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis	MRR-00223		20 . — 20 .	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT XARELTO® (Rivaroxaban) No. 4.0 16-MAR-2010 to 15-SEP-2010	PSUR No. 4.0 16-MAR-2010 to 15-SEP-2010	—	—	—	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	XAMOS (Xarelto® in the prophylaxis of post surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopedic Surgery of hip or knee) Technical report	PH-36356	Bayer HealthCare社	—	欧州等	海外 (ドイツ)	社内報告書	参考資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	症例一覧	—	—	—	—	社内報告書	評価資料
5.3.7.2	変更なし	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	—	—	—	—	社内報告書	評価資料
5.3.7.3	変更なし	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	—	—	—	—	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.4	変更なし	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨検値異常症例一覧	—	—	—	—	社内報告書	評価資料
5.3.7.5	変更なし	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨検値変動図	—	—	—	—	社内報告書	評価資料
5.4.1	変更なし	What is all that thrombin for?	Mann KG et al., J Thromb Haemost 2003:1:1504-1514	Mann KG	—	—	—	J Thromb Haemost 2003:1:1504-1514	参考資料
5.4.2	変更なし	Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation	Kannel WB et al., Med Clin North Am 2008:92:17-40	Kannel WB	—	—	—	Benjamin EJ. Med Clin North Am. 2008:92:17-40	参考資料
5.4.3	変更なし	Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation	Feinberg WM et al, Arch Intern Med 1995:155:469-473	Feinberg WM	—	—	—	Arch Intern Med 1995:155:469-473	参考資料
5.4.4	変更なし	RISK OF STROKE IN NON-RHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION	Flegel KM et al., Lancet 1987:1:526-529	Flegel KM	—	—	—	Lancet 1987:329:526-529	参考資料
5.4.5	変更なし	Prevalence of Atrial Fibrillation in Elderly Subjects (the Cardiovascular Health Study)	Furberg CD et al., Am J Cardiol 1994:74:236-241	Furberg CD	—	—	—	Am J Cardiol. 1994:74:236-241	参考資料
5.4.6	変更なし	Atrial Fibrillation as an Independent Risk factor for Stroke: The Framingham Study	Wolf PA et al., Stroke 1991:22:983-988	Wolf PA	—	—	—	Stroke 1991:22:983-988	参考資料
5.4.7	変更なし	Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study	Kannel WB et al., Am Heart J 1983:106:389-396	Kannel WB	—	—	—	Am Heart J. 1983:106:389-396	参考資料
5.4.8	変更なし	老年者の不整脈	橋場邦武、日老医誌 1989:26:101-110	橋場邦武	—	—	—	日老医誌 1989:26:101-110	参考資料
5.4.9	変更なし	一般総合病院における不整脈出現頻度－高年齢群の特徴－	新博次ら、日老医誌 1986:23:41-49	新博次	—	—	—	日老医誌 1986:23:41-49	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.10	変更なし	The Natural History of Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Prognosis in the Manitoba Follow-Up Study	Krahn AD et al., Am J Med 1995:98:476-484	Krahn AD	—	—	—	Am J Med. 1995:98:476-484	参考資料
5.4.11	変更なし	Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Study	Wolf PA et al., Arch Intern Med 1987:147:1561-1564	Wolf PA	—	—	—	Arch Intern Med. 1987:147:1561-1564	参考資料
5.4.12	変更なし	Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of atroke: The Framingham Study	Wolf PA et la., Neurology 1978:28:973-977	Wolf PA	—	—	—	Neurology 1978:28:973-977	参考資料
5.4.13	変更なし	Incidence and Risk Factors for Subtypes of Cerebral Infarction in a General Population The Hisayama Study	Tanizaki Y et al., Stroke 2000:31:2616-2622	Tanizaki Y	—	—	—	Stroke 2000:31:2616-2622	参考資料
5.4.14	変更なし	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation-Executive Summary	Fuster V et al., J Am Coll Cardiol 2006:48:854-906	Fuster V	—	—	—	J Am Coll Cardiol 2006:48:854-906	参考資料
5.4.15	変更なし	心房細動治療(薬物)ガイドライン (2008年改訂版)	小川聡ら、Circ J 2008:72:1581-1638	小川聡	—	—	—	Circ J 2008:72(Suppl. IV):1581-1638	参考資料
5.4.16	変更なし	循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)	堀正二ら、Circ J on line 2009:1-91	堀正二	—	—	—	Circ J on line 2009:1-91	参考資料
5.4.17	変更なし	Low-Dose Aspirin for Prevention of Stroke in Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial	Sato H et al., Stroke 2006:37:447-451	Sato H	—	—	—	Stroke 2006:37:447-451	参考資料
5.4.18	変更なし	Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke	Gage BF et al., JAMA 2001:285:2864-2870	Gage BF	—	—	—	JAMA 2001:285:2864-2870	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.19	変更なし	PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMISED TRAIL OF WARFARIN AND ASPIRIN FOR PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION The Copenhagen AFASAK Study	Petersen P et al., Lancet 1989:1:175-179	Petersen P	—	—	—	Lancet 1989:1:175-179	参考資料
5.4.20	変更なし	THE EFFECT OF LOW-DOSE WARFARON ON THE RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION	N Engl J Med 1990:323:1505-1511	The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators	—	—	—	N Engl J Med 1990:323:1505-1511	参考資料
5.4.21	変更なし	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Final Results	Circulation 1991:84:527-539	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators	—	—	—	Circulation 1991:84:527-539	参考資料
5.4.22	変更なし	Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study	Connolly SJ et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:349-355	Connolly SJ	—	—	—	J Am Coll Cardiol 1991:18:349-355	参考資料
5.4.23	変更なし	WARFARIN IN THE PREVENTION OF STROKE ASSOCIATED WITH NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION	Ezekowitz MD et al., N Eng J Med 1992:327:1406-1412	Ezekowitz MD	—	—	—	N Engl J Med 1992:327:1406-1412	参考資料
5.4.24	変更なし	Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke	Lancet 1993:342:1255-1262	EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group.	—	—	—	Lancet 1993:342:1255-1262	参考資料
5.4.25	変更なし	Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation	Hart RG et al., Ann Intern Med 2007:146:857-867	Hart RG	—	—	—	Ann Intern Med 2007:146:857-867	参考資料
5.4.26	変更なし	Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis	Hart RG et al., Ann Intern Med 1999:131:492-501	Hart RG	—	—	—	Ann Intern Med 1999:131:492-501	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.27	変更なし	Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation An Individual Patient Meta-analysis	van Walraven C et al., JAMA 2002:288:2441-2448	van Walraven C	—	—	—	JAMA 2002:288:2441-2448	参考資料
5.4.28	変更なし	Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial	Mant J et al., Lancet 2007:370:493-503	Mant J	—	—	—	Lancet 2007:370:493-503	参考資料
5.4.29	変更なし	Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial	Connolly S et al., Lancet 2006 Jun 10:367:1903-1912	Connolly S	—	—	—	Lancet 2006 Jun 10:367:1903-1912	参考資料
5.4.30	変更なし	Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.	Singer DE et al., Chest 2004:126:429S-456S	Singer DE	—	—	—	Chest 2004:126:429S-456S	参考資料
5.4.31	変更なし	Optimal Intensity of International Normalized Ratio in Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation	Yasaka M et al., Intern Med 2001:40:1183-1188	Yasaka M	—	—	—	Intern Med 2001:40:1183-1188	参考資料
5.4.32	変更なし	Optimal Intensity of Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation A Multicenter, Prospective, Randomized Trial	Yamaguchi T, Stroke 2000:31:817-821	Yamaguchi T	—	—	—	Stroke 2000:31:817-821	参考資料
5.4.33	変更なし	Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation	Connolly SJ et al., N Engl J Med 2009:361:1139-1151	Connolly SJ	—	—	—	N Engl J Med 2009:361:1139-1151	参考資料
5.4.34	変更なし	Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation	Connolly SJ et al., N Engl J Med 2011:364:806-817	Connolly SJ	—	—	—	N Engl J Med 2011:364:806-817	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.35	変更なし	Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale	Lopes RD et al., Am Heart J 2010:159:331-339	Lopes RD	—	—	—	Am Heart J 2010:159:331-339	参考資料
5.4.36	変更なし	Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation.	Weitz JI et al., Thromb Haemost 2010:104:633-641	Weitz JI	—	—	—	Thromb Haemost 2010:104:633-641	参考資料
5.4.37	変更なし	心房細動治療(薬物)ガイドライン(2006年改訂版)	小川聡ら、Circ J 2006:1-48 (on-line)	小川聡	—	—	—	Circ J 2006:1-48 (on-line)	参考資料
5.4.38	変更なし	Atrial Fibrillation and Thromboembolism: A Decade of Progress in Stroke Prevention	Hart RG et al., Ann Intern Med 1999:131:688-695	Hart RG	—	—	—	Ann Intern Med 1999:131:688-695	参考資料
5.4.39	変更なし	Atrial Fibrillation and Stroke Concepts and Controversies	Hart RG et al., Stroke 2001:32:803-808	Hart RG	—	—	—	Stroke 2001:32:803-808	参考資料
5.4.40	変更なし	Cardiac Catheterization	Davidson CJ et al., in Braunwald E eds:Heart Disease 8th 2008:439-463	Davidson CJ	—	—	—	in Braunwald E eds:Heart Disease 8th 2008:439-463	参考資料
5.4.41	変更なし	Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study)	Goldman ME et al., J Am Soc Echocardiogr 1999: 12(12): 1080-1087	Goldman ME	—	—	—	J Am Soc Echocardiogr 1999:12:1080-1087	参考資料
5.4.42	変更なし	DIFFERENT INTENSITIES OF ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN THE TREATMENT OF PROXIMAL-VEIN THROMBOSIS	Hull R et al., N Engl J Med 1982:307:1676-1681	Hull R	—	—	—	N Engl J Med 1982:307:1676-1681.	参考資料

1.12 添付資料一覧—第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.43	変更なし	Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range	Hirsh J et al., Chest 2001:119:8S-21S	Hirsh J	—	—	—	Chest 2001:119:8S-21S	参考資料
5.4.44	変更なし	Incidence of Recurrent Thromboembolic and Bleeding Complications Among Patients With Venous Thromboembolism in Relation to Both Malignancy and Achieved International Normalized Ratio: A Retrospective Analysis	Hutten BA et al., J Clin Oncol 2000:18:3078-3083	Hutten BA	—	—	—	J Clin Oncol 2000:18:3078-3083	参考資料
5.4.45	変更なし	Haemorrhagic and Thromboembolic Complications versus Intensity of Treatment of Venous Thromboembolism with Oral Anticoagulants	Schulman S et al., Acta Med Scand 1988:224:425-430	Schulman S	—	—	—	Acta Med Scand 1988:224:425-430	参考資料
5.4.46	変更なし	AN ANALYSIS OF THE LOWEST EFFECTIVE INTENSITY OF PROPHYLACTIC ANTICOAGULATION FOR PATIENTS WITH NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION	Hylek EM et al., N Engl J Med 1996:335:540-546	Hylek EM	—	—	—	N Engl J Med. 1996:335:540-546	参考資料
5.4.47	変更なし	Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Outpatients Taking Warfarin	Hylek EM et al., Ann Intern Med 1994:120:897-902	Hylek EM	—	—	—	Ann Intern Med. 1994:120:897-902	参考資料
5.4.48	変更なし	ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation	Fuster V et al., J Am Coll Cardiol 2001:1266i-1266lxx	Fuster V	—	—	—	J Am Coll Cardiol 2001:1266i-1266lxx	参考資料
5.4.49	変更なし	Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation	Albers GW et al., Chest 2001:119:194S-206S	Albers GW	—	—	—	Chest 2001:119:194S-206S	参考資料
5.4.50	変更なし	Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease	Hyers TM et al., Chest 2001:119:176S-193S	Hyers TM	—	—	—	Chest 2001:119:176S-193S.	参考資料
5.4.51	変更なし	Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)	Singer DE et al., Chest 2008:133:546S-592S	Singer DE	—	—	—	Chest 2008:133 (Suppl. 6):546S-592S	参考資料

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.52	変更なし	Guidance for Industry, Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation	FDA CDER Guidance for Industry 1995	FDA	—	—	—	FDA CDER Guidance for Industry 1995	参考資料
5.4.53	変更なし	Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism	Bauersachs R et al., N Engl J Med 2010:363:2499-2510	Bauersachs R	—	—	—	N Engl J Med 2010:363:2499-2510	参考資料
5.4.54	変更なし	Role of the Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in Drug Transport	Mao Q et al, Aaps J 2005:7:E118-E133	Mao Q	—	—	—	Aaps J 2005:7:E118-E133.	参考資料
5.4.55	変更なし	Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling	FDA, CDER CBER 2006:1-55	FDA	—	—	—	CDER CBER 2006:1-55	参考資料
5.4.56	変更なし	The Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Atrial Fibrillation	Cheung CM et al., Cerebrovasc Dis 2005:20:114-119	Cheung CM	—	—	—	Cerebrovasc Dis 2005:20:114-119	参考資料
5.4.57	変更なし	Guidelines for the management of atrial fibrillation	Camm AJ et al., Eur Heart J. 2010:31:2369-2429	Camm AJ	—	—	—	Eur Heart J. 2010:31:2369-2429	参考資料
5.4.58	変更なし	Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation	Lip GY et al., Chest 2010:137:263-272	Lip GY	—	—	—	Chest 2010:137:263-272	参考資料
5.4.59	変更なし	Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients.	Dumaine RL et al., Am Heart J 2009:158:141-148	Dumaine RL	—	—	—	Am Heart J 2009:158:141-148	参考資料
5.4.60	変更なし	Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization	Go AS et al., N Engl J Med 2004:351:1296-1305	Go AS	—	—	—	N Engl J Med 2004:351:1296-1305	参考資料