

イグザレルト錠 15mg
イグザレルト錠 10mg
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

1.5 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.....	4
1.5.2	開発の経緯.....	7
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.....	9
1.5.2.1.1.2	日本人DVT及びPE患者を対象とした第III相試験（試験14568及び15960）.....	9
1.5.2.1.2	国外臨床試験.....	10
1.5.2.1.2.1	第I相試験及び臨床薬理試験.....	10
1.5.2.1.2.2	急性症候性DVT患者を対象とした国外第II相試験（試験11223、11528及び13238）.....	11
1.5.2.1.2.3	DVT及びPE患者を対象とした国外第III相試験（試験11702-DVT、11702-PE及び11899）.....	12
1.5.2.2	臨床データパッケージ.....	14
1.5.2.3	医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請.....	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	下肢整形外科大手術施行患者におけるVTEの発症抑制.....	17
1.5.2.4.2	急性冠症候群 [redacted] 後の患者における [redacted] の抑制.....	19
1.5.2.4.3	[redacted]	20
1.5.2.4.4	[redacted]	21
1.5.3	特徴及び有用性.....	23
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
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ATLAS ACS2-TIMI 51	the second trial of Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome TIMI 51	—
ATLAS ACS-TIMI 46	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome TIMI 46	—
BHC	Bayer HealthCare	—
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
■■■■	■■■■ ■■■■	—
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CUS	compression ultrasound	超音波検査 (圧迫法)
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
ITT	intention-to-treat	—
JAN	Japanese Accepted Names	医薬品一般的名称
JCS	Japanese Circulation Society	日本循環器学会
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	—
■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	—
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
mITT	modified intention-to-treat	—
NVAF	non-valuvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動

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
ODIXa-DVT	Oral DIrect factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic Deep-Vein Thrombosis	—
PAD	peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PCPS	percutaneously cardiopulmonary support	経皮的心肺補助
PD	pharmacodynamics	薬力学的効果
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
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	—
sCT	spiral computed tomography	スパイラルコンピュータ断層撮影
SD	standard deviation	標準偏差
THR	total hip replacement	股関節全置換術
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction	—
TKR	total knee replacement	膝関節全置換術
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VKA	vitamin K antagonist	ビタミンK拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
XALIA	XArelto® for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism	—
XAMOS	XArelto® in the prophylaxis of post surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopedic Surgery of hip or knee	—

1.5.1 起原又は発見の経緯

静脈血栓塞栓症（VTE）は、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）^[a]の総称である。欧米と比較して国内ではその発症は稀であると考えられてきたものの、近年、生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識及び各種診断法の向上に伴い、患者数が増加している疾患である¹⁾。

静脈血栓の形成には、Virchow の 3 成因として、静脈壁障害、血液凝固能亢進、血流停滞が関与するとされている²⁾。PE は、血栓性塞栓により急性あるいは慢性の肺循環障害を起こした病態をいう。急性 PE の 90%以上は下肢あるいは骨盤内の DVT から遊離した血栓によるものであり、急性 PE は DVT の合併症であるという認識が重要である。発症からの時間経過により、おおよそ 6 ヶ月を境に急性と慢性に分類される。一方、DVT は、特に下腿深部静脈の血栓性閉塞により静脈の還流障害、下肢のうっ血を来した病態をいい、急性期の初期治療が予後に大きく影響するので早期診断が重要である。PE を合併すると、ときに致命的となることもある。また、DVT により閉塞した静脈では、発症後の時間経過に伴い再疎通がみられるとの報告³⁾もあるが、慢性期の静脈還流障害である血栓後症候群に移行する。血栓後症候群では、静脈瘤、静脈性間歇性跛行、皮膚鬱血症などが出現し、血栓化範囲との関係が指摘されている^{2,4)}。DVT は、抗凝固療法を行わない場合には約 30%で再発する⁵⁾。再発は、単に下肢の静脈機能を障害するだけでなく、新たな PE の危険も伴う。

VTE の国内患者数等、疫学データについては、1951～2000 年の 50 年間の統計データに基づく推計⁶⁾によると、PE に起因する死亡数は欧米に比して多くはないが、増加の一途を辿っていること、また厚生労働省の患者調査⁷⁾によると、PE の患者数は 1999 年にはおよそ 4,000 人/年であったが、2011 年の調査では 8,000 人/年に増加していることが示されている。（財）難病医学研究財団／難病情報センターの「肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）の院内予防指針策定並びにその普及と評価に関する研究班」によると、PE の年間診断数は約 7,900 人、DVT は約 14,700 人と報告されている⁸⁾。

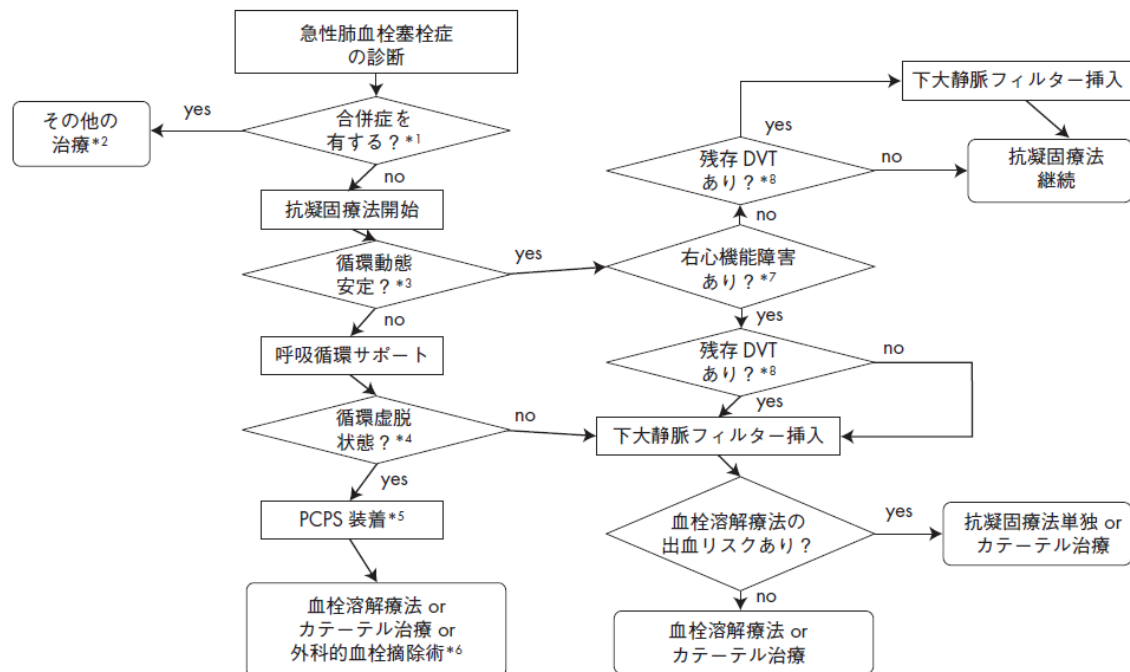
日本麻酔科学会周術期肺血栓塞栓症ワーキンググループが毎年実施している周術期 PE に係る調査研究^{9,10)}では、1 万手術例あたりの PE 発症件数は 2003 年の 4.76 件をピークに、2004 年は 3.62 件、2005～2007 年は平均 2.57 件と漸減の傾向が認められ、2004 年に発表された「肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン（JCS2004）」¹¹⁾及び「肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」¹²⁾が奏功したことが窺われる。しかしながら、最近では逆に増加傾向が認められており、2008 年の 1 万手術例あたりの PE 発症件数は 2.75 件、2009 年は 3.00 件であった。

また、周術期 PE 患者の死亡率は、2005～2007 年の 22.4%から、2008 年には 15.8%と有意に低下したが（ $p=0.01$ ）、2009 年も 15.0%と依然として低くはなく、その予防だけでなく、PE 及びその原因となる DVT を含めた VTE に対する治療が重要であることには変わりはない。肺塞栓症研究会共同作業部会の予後調査¹³⁾によると、急性 PE 患者 309 例における死亡率は 14%、心原性ショックを呈した患者の死亡率は 30%、心原性ショックを呈さなかった患者では 6%であり、

[a] 本資料では、“肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism ; PTE）”及び“肺塞栓症（pulmonary embolism ; PE）”の術語が混在するが、ガイドライン名等の固有名詞を除き、原則的に“肺塞栓症（PE）”の術語を採用した。

VTE は死亡を含む重篤な転帰を辿る疾患である。一方、国外のデータによれば、診断されず未治療の PE 患者では、死亡率は約 30%と高いが、十分に治療が行われれば 2~8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが知られている^{14,15)}。

PE に対する治療は、右心不全及び呼吸不全に対する急性期の治療と、血栓源である DVT からの PE の再発抑制のための治療に大別される。再発抑制のためには、塞栓子である血栓の溶解促進、血栓の局所進展の抑制、及び血栓による塞栓化の防止が必要である。一方、DVT の治療目的は、急性期における下肢腫脹症状の改善以外に、DVT 再発と PE の発症を防ぐこと、及び晩期における静脈血栓後症候群の発症を防ぐことにある。そのため、これら DVT 及び PE の治療及び再発抑制においては薬物的抗血栓療法が治療の根幹をなす。DVT 及び PE の治療及び再発抑制に対する抗凝固薬投与の有用性を支持する国外のエビデンスに基づき、国内外のガイドライン^{1,16)}では、DVT 及び PE の再発抑制を目的とする維持期だけでなく、急性期の初期治療においても、PE も含めて、患者の状態が、安定した循環動態を示しているなど許容される場合は、抗凝固療法がその治療の基本であるとされている（図 1.5- 1）。



- *1 高度な出血のリスクがある場合
 - *2 病態に応じた施行可能な治療を行う
 - *3 循環動態不安定とは、ショックあるいは遷延する低血圧状態を示す
 - *4 心肺蘇生を要する状態、あるいは高度なショックが遷延する状態
 - *5 施設の設定や患者の状態により、装着するか否かを検討する
 - *6 施設の設定や患者の状態により、治療法を選択する
 - *7 心エコーによる右室拡大や肺高血圧の存在により評価
 - *8 遊離して再塞栓を来たした場合、重篤化する危険性のある深部静脈血栓
- DVT：深部静脈血栓症、PCPS：経皮的な心肺補助

図 1.5- 1 「肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン（JCS2009）」¹⁾で提案される PE の治療アルゴリズムの事例

国内においては、保険適用上、VTE の治療及び再発抑制に対して処方可能な抗凝固薬は、未分画ヘパリン（UFH）製剤の日局ヘパリンナトリウム注射液及びヘパリンカルシウム注射液並びに

ビタミン K 拮抗薬 (VKA) の日局ワルファリンカリウム錠 (ワルファリン) のみであったが、2011 年 1 月にはフォンダパリヌクスナトリウム 5mg 及び 7.5mg 皮下注製剤が「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」の効能・効果に対して承認された。VTE 発症後の初期治療期における抗凝固療法の選択肢が全血凝固時間又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間による頻回モニタリングが必要な UFH のみであった状況は改善されているが、推奨投与期間は“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。”とされている。一方、維持期における VTE の再発抑制に対して使用可能な薬剤は、現時点では、国内外ともにワルファリン等の VKA のみであるが、ワルファリンは治療域が狭い上に薬物動態 (PK) の個体間差、食事及び他の薬剤との相互作用の問題から、適切な量を投与するためには、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るモニタリングが必要である。したがって、VKA 療法に伴うこれらの問題を解決し、確かな有効性と許容できる安全性を有する経口抗凝固薬の開発が望まれており、現在、幾つかの薬剤が VTE の再発抑制の適応症に対して開発中であるが^{17, 18, 19, 20)}、今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請 (以下、一変申請) 時において、VTE の初期治療期及び再発抑制を目的とする維持期の両方に単独で使用できる国内既承認薬はない。

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、経口内服後における速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティが示された。リバーロキサバンの化学構造式を図 1.5-2 に示す。

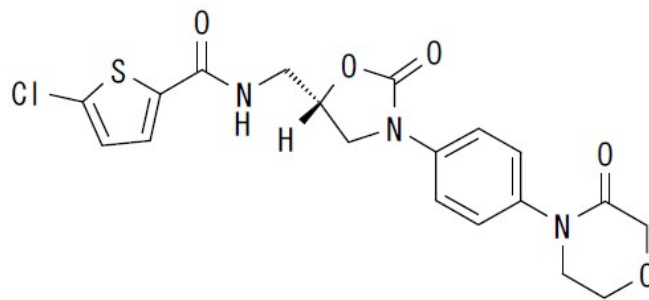


図 1.5-2 リバーロキサバンの化学構造式

1.5.2 開発の経緯

リバーロキサバンの開発の経緯を図 1.5- 3に示す。

今回の一変申請における申請区分は、「新効能医薬品」及び「新用量医薬品」である。当該申請区分に係る、薬理作用に関する試験（効力を裏付ける試験）及び非臨床薬物動態試験に関する資料については、イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg の初回承認時に提出済みであり、薬理的及び薬物動態学的プロファイルは既に明らかにされている。

これまでに実施された効力を裏付ける試験成績より、リバーロキサバンは強力かつ競合的で選択的な第Ⅹa 因子阻害作用を示し、用量依存的な抗凝固作用や、静脈血栓症を含む種々の血栓症動物モデルにおける血栓形成抑制作用を示すことが明らかとなっており、経口投与が可能な抗凝固薬として、2002 年 1 月より国外第Ⅰ相試験が開始されて以来、2005 年からは米国 Janssen Research & Development 社（Johnson & Johnson 社グループ）と BHC 社との共同で、表 1.5- 1 に示す効能・効果に対する臨床開発が国際的に進められている。

国内では、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果に対する開発が優先され、2011 年 3 月に、主に国内外第Ⅲ相試験〔J-ROCKET-AF 試験（試験 12620）及び ROCKET-AF 試験（試験 11630）〕の成績に基づいた承認申請を行い、2012 年 1 月にイグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg の医薬品製造販売承認を取得した。一方、今回の一変申請における申請予定効能・効果である「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する臨床開発については、2012 年 2 月より症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者及び症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者をそれぞれ対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）を開始し、それぞれ 2013 年 12 月及び 10 月に終了した。

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

表 1.5- 1 国際的に開発されている効能・効果

効能・効果
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制 [a]
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 [b]
急性冠症候群 [redacted] 後の患者における [redacted] の抑制 [c]
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 [d]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[a] 2011年12月9日に、当時の欧州連合加盟国27ヵ国（2013年7月加盟のクロアチアを除く）で「急性DVT発症後の患者における治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制」の効能・効果に対して承認され、さらに急性PE発症後の患者も対象とした「DVT及びPEの治療及び再発抑制」の効能・効果に対して2012年11月15日に承認を取得した。米国では、2012年11月2日に「DVT及びPEの治療及び再発リスクの低減」の効能・効果に対して承認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、DVT治療に対して110ヵ国以上、PE治療に対しては70ヵ国以上で承認されている。

[b] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、日本、欧州連合加盟国28ヵ国及び米国を含む110ヵ国以上で承認されている。

[c] 2012年11月8日にウクライナで承認された。欧州連合加盟国28ヵ国で、「アスピリンのみとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果に対して承認されていることを含め、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、40ヵ国以上で承認されている。

[d] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、欧州連合加盟国28ヵ国及び米国を含む130ヵ国で承認されている〔国際誕生日：2008年9月15日（承認国：カナダ）〕。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

国内臨床薬理試験として、2011 年 10～11 月に日本人健康成人男性を対象として食事の影響に関する試験（試験 15921）が実施され、リバーロキサバン 15mg 錠を日本食摂取後に単回投与したとき、日本食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示されている。

1.5.2.1.1.2 日本人 DVT 及び PE 患者を対象とした第 III 相試験（試験 14568 及び 15960）

国外第 II 相～第 III 相試験においてリバーロキサバンの VTE 治療における有用性が示されたことから、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を計画した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との医薬品 [REDACTED]（受付番号： [REDACTED]、相談年月日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）及び医薬品 [REDACTED]（受付番号： [REDACTED]、相談年月日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）を行い、その結果を踏まえて、国内第 III 相試験として、日本人の症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者をそれぞれ対象とした試験 14568 及び試験 15960 を実施した。

試験 14568 及び試験 15960 は、いずれも無作為化、非盲検（試験 14568 ではリバーロキサバンの用量群間のみ二重盲検）、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験であり、症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致命的及び致命的）」の複合エンドポイント（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）] の再発抑制におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性、PK 並びに薬力学的効果（PD）を検討することを目的とした。これらの試験において、リバーロキサバン群に割り付けられた被験者にはリバーロキサバン 10 又は 15mg（試験 14568）及び 15mg（試験 15960）が 1 日 2 回 3 週間投与され、それ以降は 15mg 1 日 1 回が投与された。対照群に割り付けられた被験者には、標準治療として、最低 5 日間ワルファリンと UFH（活性化部分トロンボプラスチン時間が正常対照の 1.5～2.5 倍）を併用した後、目標 PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように用量調整したワルファリンを投与した。治験薬の予定投与期間は個別の被験者が有する VTE 再発リスク及び出血リスクを治験責任（分担）医師が判断して、3、6 又は 12 ヶ月間のいずれかに決定した。

試験 14568 では、症候性 DVT 患者 60 例が 3 つの投与群 [リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回⇒15mg 1 日 1 回群（リバーロキサバン 10/15 群）：23 例、15mg 1 日 2 回⇒15mg 1 日 1 回群（リバーロキサバン 15/15 群）：25 例、UFH/ワルファリン群：12 例] のいずれかに割り付けられ、リバーロキサバン 10/15 群の 22 例、リバーロキサバン 15/15 群の 25 例及び UFH/ワルファリン群の 12 例に対して、治験薬が少なくとも 1 回投与された。実際の服薬期間は、平均±SD（範囲）でリバーロキサバン 10/15 群：191.8±106.9 日（6～370 日）、リバーロキサバン 15/15 群：186.8±117.3 日（7～384 日）及び UFH/ワルファリン群：192.1±100.5 日（80～368 日）であった（安全性解析対象集団）。

有効性の主要評価項目である症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)』の複合エンドポイント] は、リバーロキサバン 15/15 群の 25 例中 1 例 (4.0%) に DVT の再発が認められたのみであり、他群には認められなかった (ITT 解析対象集団)。また、有効性の副次的評価項目として、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与期間終了時 (3、6 又は 12 ヶ月間のいずれか) の「無症候性の血栓像の悪化」を、画像検査 [超音波検査-圧迫法 (CUS)、スパイラルコンピュータ断層撮影 (sCT)] の結果に基づき評価したところ、リバーロキサバン各群において、UFH/ワルファリン群と同様に血栓退縮効果が認められた (ITT for secondary efficacy 解析対象集団)。

安全性の主要評価項目である「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は、リバーロキサバン 10/15 群の 22 例中 3 例 (13.6%)、15/15 群の 25 例中 2 例 (8.0%)、UFH/ワルファリン群の 12 例中 1 例 (8.3%) に認められたが、いずれも「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であり、「重大な出血事象」は認められなかった。報告された有害事象及び重篤な有害事象は、いずれも急性症候性 DVT 患者で起こりうる、あるいは発現が予測される事象であった。死亡例がリバーロキサバン 15/15 群に 1 例認められたが、治験薬投与との因果関係は否定されている (安全性解析対象集団)。

試験 15960 では、急性症候性 PE 患者 40 例がリバーロキサバン群 (15mg 1 日 2 回⇒15mg 1 日 1 回 : 33 例) 又は UFH/ワルファリン群 (7 例) に割り付けられ、リバーロキサバン群の 30 例及び UFH/ワルファリン群の 7 例に対して、治験薬が少なくとも 1 回投与された。実際の服薬期間は、平均±SD (範囲) でリバーロキサバン群 : 204.7±126.7 日 (2~379 日) 及び UFH/ワルファリン群 : 213.0±110.8 日 (89~370 日) であった (安全性解析対象集団)。

有効性の主要評価項目である症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)』の複合エンドポイント] は、両群に認められなかった (ITT 解析対象集団)。また、有効性の副次的評価項目として、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与期間終了時 (3、6 又は 12 ヶ月間のいずれか) の「無症候性の血栓像の悪化」を、画像検査 (CUS、sCT) の結果に基づき評価したところ、リバーロキサバン群においても UFH/ワルファリン群と同様に血栓退縮効果が認められた (ITT for secondary efficacy 解析対象集団)。

安全性の主要評価項目である「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は、リバーロキサバン群の 30 例中 1 例 (3.3%) に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められたのみであり、UFH/ワルファリン群では認められなかった (安全性解析対象集団)。報告された有害事象及び重篤な有害事象は、いずれも急性症候性 PE 患者で起こりうる、あるいは発現が予測される事象であった。死亡例が 2 例認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定されている。

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、「急性冠症候群後の患者における [] の抑制」、 [] 及び [] を申請予定効能・効果とした開発の一環として、健康成人男性被験者を対象に 2.5mg、5mg 及び 10mg を空腹時投与したとき

の用量比例性を検討する試験（試験 12361）が 20■■年■■月～20■■年■■月に実施されており、当該検討用量の範囲においては、AUC に用量比例的な増加が認められた。

また、リバーロキサバンによる抗血栓療法においては、錠剤の嚥下が困難な患者に対して代替的な投与方法が用いられることも想定し、健康成人男女を対象にリバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与、粉碎後アップルソースと混合し経口投与又は粉碎後水性懸濁液として経鼻胃管投与したときの相対バイオアベイラビリティを比較する試験（試験 16151）も 2011 年 11～12 月に実施されており、リバーロキサバン錠を粉碎投与したときの曝露量が、錠剤をそのまま投与したときの曝露量と同程度であったことが示されている。

薬物相互作用に関する検討としては、健康成人男女を対象にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回からワルファリン（目標 PT-INR：2.0～3.0）への切り替え時の薬力学的効果への影響を検討する臨床薬理試験（試験 15923）が 2011 年 10 月～2012 年 5 月に実施されている。リバーロキサバンからワルファリンへの切り替え時においては、プロトロンビン時間（PT）及び PT-INR のピーク値は、リバーロキサバンとワルファリンが併用されている期間の方が、リバーロキサバン又はワルファリンのみが投与された期間より高かったが、トラフ値は同様であり、併用時の安全性にも問題は認められなかった。

リバーロキサバンとエリスロマイシンの併用、及び腎障害の合併はいずれもリバーロキサバンの曝露量を増加させることが知られているが、正常な腎機能〔クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）>80mL/min〕、もしくは軽度（ CL_{CR} ：50～79mL/min）又は中等度（ CL_{CR} ：30～49mL/min）の腎機能障害を有する男女被験者に対して、エリスロマイシン併用下でリバーロキサバンを投与した際の相互作用を検討する臨床薬理試験（試験 15692）が 2011 年 3 月～2012 年 3 月に実施されている。軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対して、エリスロマイシン 500mg 1 日 3 回との併用下でリバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際の薬物動態は、正常な腎機能を有する被験者にリバーロキサバン 10mg のみを単回経口投与した際と比較して、それぞれ AUC で 1.76 及び 1.99 倍、 C_{max} で 1.56 倍及び 1.64 倍であった。

1.5.2.1.2.2 急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223、11528 及び 13238）

国外第Ⅱ相試験〔試験 11223（ODIXa-DVT 試験）及び試験 11528（EINSTEIN-DVT 用量検討試験）〕は 2004 年 3 月から 2005 年 12 月にかけて、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（LMWH）製剤を含むヘパリンと VKA（ワルファリン等）の併用〕と比較検討する目的で実施された。その結果、国外第Ⅱ相試験 2 試験におけるリバーロキサバンの検討用法・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治療よりも低かったが（試験 11528）、20mg 及び 30mg 1 日 2 回投与では標準的治療よりも高く（試験 11223）、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、リバーロキサバンの血栓退縮効果は 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、DVT 又は PE 発症後の急性期における初期治療（3 週間）では 15mg 1 日 2 回投与が、初期治療後の長期投与には 20mg 1 日 1 回投与が選択された。

また、試験 13238 は、強力なチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）誘導薬を使用中又は使用予定の急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象とした非盲検、コホート試験であり、リバーロキサバンの調整用量（3 ヶ月間の投与期間のうち最初の 3 週間はリバーロキサバン 30mg 1 日 2

回、それ以降は 20mg 1 日 2 回) を投与したときの PK/PD、症候性 VTE の発症抑制における有効性、及び出血事象等の安全性について検討した。その結果、投与期間中に症候性 VTE が 25 例中 2 例にみられ、その 2 例のうち 1 例は PE を否定できなかった死亡例であり、他の 1 例は症候性近位 DVT を発現した被験者であった。「重大な出血事象」はみられなかったが、「臨床的に問題となる出血事象」が 2 例にみられた。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象及び有害事象の発現はなかった。

1.5.2.1.2.3 DVT 及び PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 (試験 11702-DVT、11702-PE 及び 11899)

国外第Ⅲ相試験 3 試験が行われ、試験 11702 (EINSTEIN-DVT 試験、以下、試験 11702-DVT) 及び試験 11702 EINSTEIN-PE (EINSTEIN-PE 試験、以下、試験 11702-PE) では DVT/PE の治療及び再発抑制を、試験 11899 (EINSTEIN-Extension 試験) では DVT/PE の長期再発抑制を評価した。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE は、急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象とした無作為化、非盲検、盲検下評価、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較試験であり、いずれも 2007 年 3 月に開始され、それぞれ 2010 年 4 月及び 2011 年 12 月に終了した。症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント (ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む)] の再発抑制において、リバーロキサバン [DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は 15mg を 1 日 2 回投与し、その後は 20mg を 1 日 1 回投与] の標準的抗凝固療法に対する非劣性を検証することが主目的であった。比較対照はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回の初期投与 (最低 5 日間 VKA と併用) と目標 PT-INR を 2.0~3.0 とする VKA の長期投与が標準治療とされた。治験薬の予定投与期間は個別の被験者が有する VTE 再発リスク及び出血リスク等に基づき、治験責任 (分担) 医師が判断して、3、6 又は 12 ヶ月間のいずれかに決定した。

試験 11702-DVT では 3,449 例がリバーロキサバン群 (1,731 例) 又は標準治療群 (1,718 例) に割り付けられ、リバーロキサバン群の 1,724 例及び標準治療群の 1,705 例に対して、治験薬が少なくとも 1 回投与された。実際の服薬期間は、平均±SD (範囲) でリバーロキサバン群: 194.4±89.7 日 (1~401 日) 及び標準治療群: 188.2±92.8 日 (1~390 日) であった (安全性解析対象集団)。

有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント] の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.1%、標準治療群で 3.0% であり [ハザード比: 0.680 (95%信頼区間: 0.443~1.042)、ITT 解析対象集団]、リバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証された ($p < 0.0001$)。安全性の主要評価項目とされた「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頻度は両群共に 8.1% [ハザード比: 0.966 (95%信頼区間: 0.763~1.222)、安全性解析対象集団] であり、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群 0.8%、標準治療群 1.2% であった [ハザード比: 0.646 (95%信頼区間: 0.326~1.282)、安全性解析対象集団]。

試験 11702-PE では 4,833 例がリバーロキサバン群 (2,420 例) 又は標準治療群 (2,413 例) に割り付けられ、リバーロキサバン群の 2,412 例及び標準治療群の 2,405 例に対して、治験薬が少なくとも 1 回投与された。実際の服薬期間は、平均±SD (範囲) でリバーロキサバン群: 216.9±99.1 日 (1~403 日) 及び標準治療群: 214.9±99.1 日 (1~385 日) であった (安全性解析対象集団)。

有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント] の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.1%、標準治療群で 1.8%であり [ハザード比: 1.123 (95%信頼区間: 0.749~1.684)、ITT 解析対象集団]、リバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証された ($p=0.0026$)。安全性の主要評価項目とされた「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頻度はリバーロキサバン群で 10.3%、標準治療群で 11.4% [ハザード比: 0.900 (95%信頼区間: 0.758~1.069)、安全性解析対象集団] であり、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群 1.1%、標準治療群 2.2%であった [ハザード比: 0.493 (95%信頼区間: 0.308~0.789)、安全性解析対象集団]。

試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE のいずれにおいても、有効性主要評価項目に関してリバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証され、安全性主要評価項目の発現頻度も両試験間及び両群で同程度であった。これら 2 試験の統合データに対する解析も行われ、有効性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.1%、標準治療群で 2.3% [ハザード比: 0.886 (95%信頼区間: 0.661~1.186)、ITT 解析対象集団]、安全性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群で 9.4%、標準治療群で 10.0% [ハザード比: 0.925 (95%信頼区間: 0.805~1.063)、安全性解析対象集団]、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群で 1.0%、標準治療群で 1.7%であった [ハザード比: 0.539 (95%信頼区間: 0.366~0.794)、安全性解析対象集団]。ベネフィットとリスクのバランスを評価するために事前に規定された総合有用性評価指標 - 1 (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) の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.2% (DVT: 2.9%、PE: 3.4%)、標準治療群で 4.1% (DVT: 4.2%、PE: 4.0%) であり、リバーロキサバン治療のベネフィットとリスクのバランスは、標準治療と比較して、名目上、有意に優れていた [ハザード比: 0.771 (95%信頼区間: 0.614~0.967)、ITT 解析対象集団]。統合データに対して実施された部分集団解析においては、無作為割り付け前の抗凝固薬の使用の有無も含め、各部分集団でリバーロキサバンと標準治療を比較した有効性及び安全性の成績は、全体集団の結果と類似していた。

試験 11899 は、DVT 又は PE に対する抗凝固療法を 6~14 ヶ月間受け、より長期間の抗凝固療法継続に対する適応が有るわけでもないが禁忌とも判断されない、DVT 又は PE 発症後遠隔期の患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験であり、2007 年 2 月から 2009 年 9 月にかけて実施された。リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回の長期投与による症候性 VTE の再発抑制効果について、プラセボを対照として検証することが主目的であった。治験薬の予定投与期間は治験担当医師の判断により 6 又は 12 ヶ月間のいずれかとした。1,197 例がリバーロキサバン群 (602 例) 又はプラセボ群 (595 例) に割り付けられ、リバーロキサバン群の 598 例及びプラセボ群の 590 例に対して、治験薬が少なくとも 1 回投与された。実際の服薬期間は、平均±SD (範囲) でリバーロキサバン群: 189.5±85.1 日 (4~372 日) 及びプラセボ群: 189.5±86.8 日 (5~398 日) であった (安全性解析対象集団)。

有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント] の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%、プラセボ群で 7.1%であり [ハザード比: 0.185 (95%信頼区間: 0.087~0.393)、ITT 解析対象集団]、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された ($p<0.0001$)。また、安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.7%、プラセボ群で 0.0%であった (安全性解析対象集団)。ベネフィットとリスクのバランスを評価するために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) の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.0%、プラセボ群で 7.1%であり、リバーロキ

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

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	試験番号：対象被験者、リバーロキサバンの用法・用量、検討項目
I	健康被験者における臨床薬理試験	国外	12361：健康成人男性、2.5、5又は10mg 単回経口投与、用量比例性 [a] 16151：健康成人男女、20mg 単回経口投与、錠剤粉碎品の経口又は経鼻胃管投与時の相対バイオアベイラビリティ [a]
		国内	15921：日本人健康成人男性、15mg 単回経口投与、食事(日本食)の影響
	薬物相互作用	国外	15923：健康成人男女、20mg 1日1回、5日間投与、ワルファリンへの切り替え時の相互作用 15692：健康成人男女及び軽度～中等度腎機能障害患者の男女、5又は10mg 単回経口投与、エリスロマイシンとの相互作用
II	急性DVT又はPE患者におけるPK/PD検討試験	国外	13238：急性DVT又はPE患者、30mg 1日2回3週間、以降20mg 1日2回経口投与(総投与期間：3ヵ月間)、強力なCYP3A4誘導薬併用時のPK及びPD
	急性DVT患者における用量検討試験		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並びに安全性(対照：エノキサパリン5～7日間+VKA 12週間) [a] 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並びに安全性(対照：UFH/LMWH 最低5日間+VKA 12週間) [a]
III	急性DVT又はPE患者における検証的試験	国内	14568：日本人急性DVT患者、10、15mg 1日2回3週間、以降15mg 1日1回3、6又は12ヵ月間経口投与、有効性及び安全性に関するリバーロキサバンの対照(UFH 最低5日間+ワルファリン)に対する比較検討、国外第III相試験との有効性及び安全性データの比較 15960：日本人急性PE患者、15mg 1日2回3週間、以降15mg 1日1回3、6又は12ヵ月間経口投与、有効性及び安全性に関するリバーロキサバンの対照(UFH 最低5日間+ワルファリン)に対する比較検討、国外第III相試験との有効性及び安全性データの比較 <ul style="list-style-type: none"> 試験14568及び15960の有効性及び安全性データの統合解析 試験14568及び15960のPK/PDデータの統合解析
		国外	11702-DVT：急性DVT患者、15mg 1日2回3週間、以降20mg 1日1回3、6又は12ヵ月間経口投与、有効性及び安全性に関するリバーロキサバンの対照(エノキサパリン最低5日間+VKA)に対する非劣性検証 11702-PE：急性PE患者、15mg 1日2回3週間、以降20mg 1日1回3、6又は12ヵ月間経口投与、有効性及び安全性に関するリバーロキサバンの対照(エノキサパリン最低5日間+VKA)に対する非劣性検証 <ul style="list-style-type: none"> 試験11702-DVTの追加解析 試験11702-PEの追加解析
	DVT又はPEに対する薬物投与を受けた患者における検証的試験	国外	11899：DVT又はPEに対する薬物投与を6～14ヵ月間受けた患者、20mg 1日1回6又は12ヵ月間経口投与、有効性及び安全性に関するリバーロキサバンのプラセボに対する優越性検証 <ul style="list-style-type: none"> 試験11899の追加解析
	—	国外	第III相試験における有効性及び安全性の統合解析

[a] 今回の一変申請では参考資料として提出する。なお、国外第II相の試験11223及び11528は、初回承認時申請資料(2012年1月承認、5.3.5.4.1 MRR-00150及び5.3.5.4.2 MRR-00223)として評価済みである。

CYP：チトクローム P450、PK：薬物動態、PD：薬力学的効果、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、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事項一部変更承認申請

上述した臨床データパッケージにより、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する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、以下に示す申請区分による、効能・効果及び用法・用量を追加するための一変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、新効能医薬品、新用量医薬品
販売名 [a]	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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● <u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>
用法・用量 [a]	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>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</u> 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。 ● <u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u> <u>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</u>

下線部：今回の承認事項一部変更承認申請における追加部分

[a] 今回追加する「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する「用法及び用量」では 1 回用量 15mg であるが、併用薬剤に応じて 1 回用量 10 mg を投与する場合があることから、本品 10mg 錠も、先の申請品目である 15 mg 錠と同様に、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.2.4.2 急性冠症候群 [REDACTED] 後の患者における [REDACTED] の抑制

「急性冠症候群 [REDACTED] 後の患者における [REDACTED] の抑制」については、国外第Ⅱ相試験として、急性冠症候群（ACS）発症後の患者を対象として、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、段階的用量漸増、並行群間比較試験（ATLAS ACS-TIMI 46 試験：試験 11898）が実施され、アスピリン単独療法（以下、患者層 1）あるいはアスピリン+チエノピリジン系抗血小板薬併用療法（以下、患者層 2）にリバーロキサバンを上乗せ投与した際の安全性及び有効性が検討された。リバーロキサバンの 1 日用量は 5、10、15 及び 20mg とし、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の検討が行われた。その結果、安全性の主要評価項目である臨床的に意味のある出血事象〔Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 出血分類による「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント〕の発現頻度において、1 日の投与回数との関連性は認められず、患者層に関わらず 1 日用量の増加に伴い出血リスクが増加した。有効性は、主要評価項目（全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は血行再建術を必要とする重度の再発性虚血の複合エンドポイント）及び主要な副次的評価項目（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）を指標として、プラセボとの比較により評価された。 [REDACTED]

[REDACTED] リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、ベネフィットとリスクのバランスが最も良好な用法・用量である可能性が示唆された。

第Ⅲ相国際共同試験は、ACS 発症後の患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験：試験 13194）であり、日本を含む 44 カ国で実施された。試験 13194 の主目的は、発症後間もない ACS 患者における「心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント」を有効性の主要評価項目として、アスピリン単独療法（患者層 1）あるいはアスピリン+チエノピリジン系抗血小板薬併用療法（患者層 2）にリバーロキサバン（2.5 及び 5mg 1 日 2 回）を上乗せ投与した際の効果を、プラセボを対照として検証することであった。試験 13194 は、日本人被験者 [REDACTED] 例を含む 15,526 例の割り付けを完了し、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に終了した。被験者の内訳は、患者層 1 が 1,053 例（2.5mg 群：349 例、5mg 群：349 例、プラセボ群：355 例）、患者層 2 が 14,473 例（2.5mg 群：4,825 例、5mg 群：4,827 例、プラセボ群：4,821 例）であった。

[REDACTED]

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

[Redacted text block]

[Redacted text block]

これらの成績に基づき、2011年12月に、当時の欧州連合加盟国27カ国で承認申請が行われた。

[Redacted text block]

[Redacted text block] リバーロキサバン投与のベネフィットとリスクのバランスは全体集団よりも良好であったことから、当時の欧州連合加盟国27カ国では「アスピリンのみとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果に対して2013年5月に承認された。その他、2012年11月8日にウクライナで、2012年12月12日にメキシコで承認されたことを含め、40カ国以上でACSに関する効能・効果が承認されている。

1.5.2.4.3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 起原又は発見の経緯及び
開発の経緯

[Redacted text block]

1.5.2.4.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

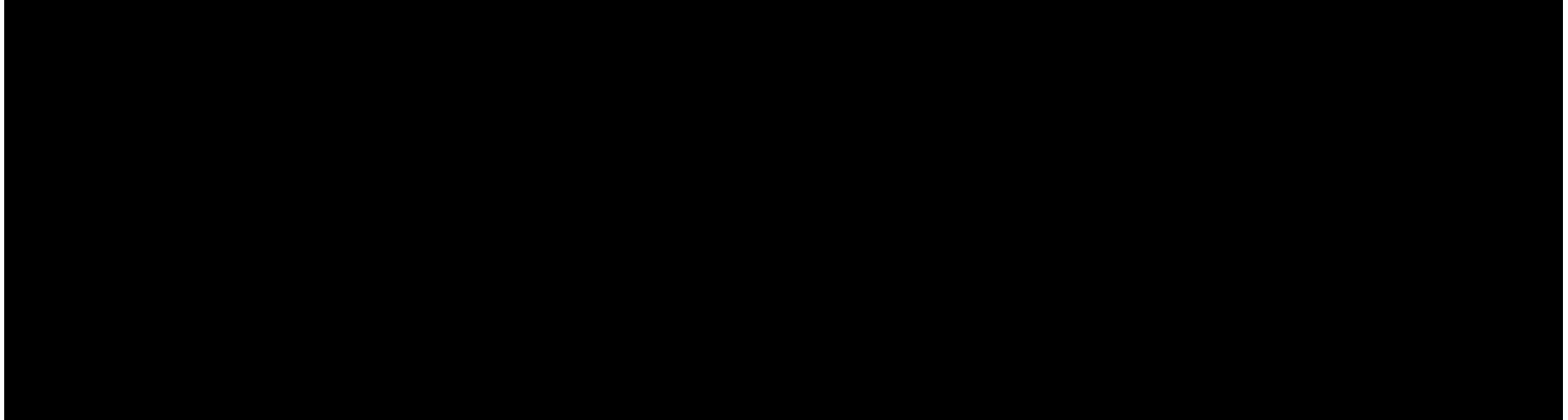


図 1.5- 3 リバーロキサバンの開発の経緯

(注) 図内の数字は、各試験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

- 国外第Ⅲ相試験で有効性主要評価項目とした症候性 VTE [「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント] の再発抑制効果に関して国外標準治療に対する非劣性が検証されるなど、急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、リバーロキサバンの単剤経口療法は、既存の標準治療 [エノキサパリンの非経口投与と VKA の経口投与の併用による初期治療及びそれに続く VKA の継続投与] と比較して遜色のない VTE 再発抑制効果が確認された。
- 国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅱ相試験等において、標準治療と比較して遜色のないリバーロキサバンの血栓退縮効果及び血栓像悪化に対する抑制効果が認められた。
- 国内外第Ⅲ相試験において、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) の発現頻度は、リバーロキサバンと標準治療の間で同程度であった。「重大な出血事象」の発現頻度は、国外第Ⅲ相試験でリバーロキサバンの方が国外標準治療よりも、数値上低く、国内第Ⅲ相試験では「重大な出血事象」は認められず、リバーロキサバンに標準治療と比較して問題となる出血リスクは認められなかった。
- 以上の国内外第Ⅲ相試験の成績から、重篤な転帰を辿ることもある急性 VTE 患者においても、一貫して標準治療と比較して良好なリバーロキサバン単剤療法のベネフィットとリスクのバランスが確認された。
- また、国外第Ⅲ相試験 (試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE) の統合データに対する部分集団解析では、無作為割り付け前の非経口抗凝固投与の有無も含め、各部分集団における有効性と安全性の成績は全体集団と類似していた。
- DVT 又は PE に対する抗凝固療法を 6~14 ヶ月間受けた患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、更に抗凝固療法を継続した場合 (遠隔期) の症候性 VTE の再発抑制効果に関して、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された。出血リスクはベネフィットの大きさに照らして許容できるものであった。
- リバーロキサバンは PT-INR 等によるモニタリングを必要としない経口抗凝固薬であるため、DVT 又は PE 発症後から長期間に及ぶ抗凝固療法に伴う全般的な負担を減らすことが期待される。

以上のとおり、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関して、DVT 又は PE 発症後の初期治療から維持期における VTE 再発抑制において、リバーロキサバン単剤による経口抗凝固療法は、標準治療と比べて同等の有効性及び同程度の安全性を有することが示された。国外では、DVT 又は PE 発症後 6~14 ヶ月間抗凝固療法を受けた遠隔期の患者に対する長期 VTE 再発抑制におけるリバーロキサバンのプラセボと比較して優れたベネフィットとリスクのバランスが示された。さらに、頻回のモニタリングを必要としないことから、VTE (DVT 及び PE) に対する治療及び長期間の再発抑制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ると考えられる。

1.5.4 参考文献

- 1) 安藤太三ら、Circ J 2009:Suppl. IV:1-68
- 2) Browse NL et al., Diseases of the veins 1999:249-289
- 3) Killewich LA et al., J Vasc Surg 1997:26:861-868
- 4) Mudge M et al., Br J Surg 1978:65:692-694
- 5) Lagerstedt CI et al., Lancet 1985:326:515-518
- 6) Sakuma M et al., Circ J 2002:66:1144-1149
- 7) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年度 厚生労働省患者調査
- 8) 財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター. 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症. 平成 21 年度 研究奨励分野 研究班名簿・疾患概要
- 9) 黒岩政之ら、心臓 2012:44:908-910
- 10) 黒岩政之、Thrombosis Medicine 2012:2:116-120
- 11) 安藤太三ら、Circ J 2004:68, Suppl. IV:1079-1134
- 12) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン 第1版、メディカル フロント インターナショナル リミテッド 2004:75-84
- 13) Nakamura M et al., Clin Cardiol 2001:24:132-138
- 14) Goldhaber SZ et al., JAMA 1992:268:1727-1733
- 15) Barritt DW et al., Lancet 1961:277:729-732
- 16) Kearon C et al., Chest 2012:141:e419S-e494S
- 17) Schulman S et al., N Engl J Med 2009:361:2342-2352
- 18) Büller HR et al., N Engl J Med 2013:369:1406-1415
- 19) Agnelli G et al., N Engl J Med 2013:368:699-708
- 20) ClinicalTrials.gov:A Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Apixaban In Japanese Acute Deep Vein Thrombosis (DVT) And Pulmonary Embolism (PE) Patients
- 21) Kahn SR et al., Chest 2012:141:e195S-e226S

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

リバーロキサバン製剤（国外販売名：Xarelto[®]錠）に関して、今回の国内承認申請における申請効能・効果である「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」については、欧州連合等では、急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び急性症候性肺塞栓症（PE）患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の終了時期に応じて、DVT 及び PE に対する適応を分けて承認申請が行われたため、米国以外の多くの国・地域では、PE よりも DVT に対する適応が先行して承認されている。DVT に対する適応については、2011 年 12 月 9 日に欧州連合で「急性 DVT 発症後の成人患者における治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制」に対して承認されたほか、20 年 月 日時点で、欧州連合加盟の 28 カ国[1]を含めて、110 カ国以上で承認されている（表 1.6- 1）。

一方、「急性 PE 発症後の成人患者における治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制」は、2012 年 11 月 15 日に欧州連合で承認されたほか、2014 年 10 月 31 日時点で、70 カ国以上で承認されている（表 1.6- 1）。欧州連合における現在の承認効能・効果は「DVT 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制」である。これら DVT 及び PE の適応に対する承認国には米国も含まれ、2012 年 11 月 2 日に「DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減」の効能・効果に対して承認されている。DVT 及び PE 患者に対する国外の承認用法・用量は、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与、その後は 20mg を 1 日 1 回投与である〔欧州の製品概要（1.6.2.1、1.6.2.2 参照）及び米国の添付文書を参照（1.6.2.3、1.6.2.4 参照）〕。また、20 年 月 日時点で、DVT 又は PE の適応に対して承認申請中の国も表 1.6- 1 に示した。

また、国外では、リバーロキサバンは「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制」の適応から開発が進められ、2008 年 9 月 15 日にカナダにおいて承認されて以来、20 年 月 日時点で、欧州連合加盟の 28 カ国及び米国を含む 130 カ国で承認されている（表 1.6- 2）。承認用法・用量はリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与であり、投与期間は股関節全置換術施行患者に用いる場合は 5 週間、膝関節全置換術施行患者に用いる場合は 2 週間である。

このほか、「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」[2]については、20 年 月 日時点で、欧州連合加盟の 28 カ国及び米国を含めて、110 カ国以上で承認されている。欧州及び米国等での承認用法・用量はリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与〔中等度～重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 15～50mL/min）患者には 15mg 1 日 1 回投与〕である（表 1.6- 3）。

リバーロキサバンは、動脈硬化性疾患に使用についても開発が進められており、2013 年 5 月 22 日に欧州連合で「アスピリンのみとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果で承認され、20 年 月 日時点で、40 カ国以上で承認されている（表 1.6- 4）。欧州等での承認用法・用量は、アスピリン 75～100mg/日との併用下、もしくはチエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル 75mg/日、又は各地域における通常用量のチクロピジンのいずれか）及びアスピリン 75～100mg/日との併用下でのリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与である。

[1] 欧州連合加盟国は、2013 年 7 月にクロアチアが加盟したため、20 年 月現在で 28 カ国である。

[2] 国内承認効能・効果は「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」である。

表 1.6- 1 「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認申請国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}

国・地域名	申請日 ^{b)}	承認日 ^{b)}
ウクライナ	DVT-T：2011年2月17日	DVT-T：2011年6月7日
マレーシア	DVT-T：2011年1月31日 PE-T：2012年11月28日	DVT-T：2011年11月24日 PE-T：2014年3月28日
欧州連合（クロアチア以外の27ヵ国） ^{c)}	DVT-T：2011年1月5日 PE-T：2012年4月10日	DVT-T：2011年12月9日 PE-T：2012年11月15日
リヒテンシュタイン	DVT-T：2011年1月5日 PE-T：2012年4月10日	DVT-T：2011年12月9日 PE-T：2012年11月15日
ブラジル	DVT-T：2011年1月31日 PE-T：2012年5月31日	DVT-T：2011年12月19日 PE-T：2013年5月8日
アイスランド	DVT-T：2011年1月5日 PE-T：2012年4月10日	DVT-T：2011年12月20日 PE-T：2012年11月15日
チリ	DVT-T：2011年2月4日 PE-T：2012年6月25日	DVT-T：2011年12月26日 PE-T：2013年2月15日
ノルウェー	DVT-T：2011年1月5日 PE-T：2012年4月10日	DVT-T：2012年1月4日 PE-T：2012年11月15日
アルゼンチン	DVT-T：2011年9月23日 PE-T：2012年11月7日	DVT-T：2012年1月26日 PE-T：2013年1月11日
コロンビア	DVT-T：2011年1月14日 PE-T：2012年5月4日	DVT-T：2012年2月8日 PE-T：2012年8月21日
イスラエル	DVT-T：2011年10月4日 PE-T：2012年12月3日	DVT-T：2012年2月14日 PE-T：2013年5月12日
カナダ	DVT-T：2011年3月11日 PE-T：2012年6月22日	DVT-T：2012年2月15日 PE-T：2013年4月18日
マケドニア	DVT-T：2012年2月2日	DVT-T：2012年2月24日
韓国	DVT-T：2011年4月30日 PE-T：2012年9月25日	DVT-T：2012年2月29日 PE-T：2013年2月22日
ナミビア	DVT-T：2011年11月15日 PE-T：2013年1月28日	DVT-T：2012年3月1日 PE-T：2013年1月28日
アゼルバイジャン	DVT-T：2012年2月6日	DVT-T：2012年3月5日
メキシコ	DVT-T：2011年1月31日 PE-T：2012年5月31日	DVT-T：2012年3月7日 PE-T：2012年12月12日
シリア	DVT-T：2011年10月18日 PE-T：2013年2月14日	DVT-T：2012年3月12日 PE-T：2013年2月14日
クロアチア	DVT-T：2011年10月12日 PE-T：2013年1月15日	DVT-T：2012年3月13日 PE-T：2013年4月5日
シンガポール	DVT-T：2011年1月17日 PE-T：2012年12月21日	DVT-T：2012年3月13日 PE-T：2013年12月24日

表 1.6- 1 「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認申請国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}
（続き）

国・地域名	申請日 ^{b)}	承認日 ^{b)}
ウルグアイ	DVT-T：2012年2月9日 PE-T：2013年5月10日	DVT-T：2012年3月30日 PE-T：審査中
オーストラリア	DVT-T：2011年3月4日 PE-T：2012年6月5日	DVT-T：2012年4月3日 PE-T：2013年6月27日
スイス	DVT-T：2011年1月14日 PE-T：2012年4月26日	DVT-T：2012年4月5日 PE-T：2013年9月11日
エクアドル	DVT-T：2012年1月30日 PE-T：2012年6月11日	DVT-T：2012年4月11日 PE-T：2012年7月5日
インドネシア	DVT-T：2011年3月23日 PE-T：2013年2月6日	DVT-T：2012年4月16日 PE-T：審査中
マカオ	DVT-T：—	DVT-T：2012年4月18日
フィリピン	DVT-T：2012年1月3日 PE-T：2012年7月3日	DVT-T：2012年4月25日 PE-T：2012年9月4日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	DVT-T：2011年11月21日 PE-T：2013年2月14日	DVT-T：2012年4月27日 PE-T：2013年4月15日
グアテマラ	DVT-T：2012年1月20日 PE-T：2012年11月中	DVT-T：2012年5月2日 PE-T：2012年12月17日
台湾	DVT-T：2011年5月27日 PE-T：2013年3月14日	DVT-T：2012年6月4日 PE-T：2013年11月7日
カザフスタン	DVT-T：2011年9月26日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年6月7日 PE-T：■■■■
モルドバ	DVT-T：2012年1月31日	DVT-T：2012年6月21日
アルバニア	DVT-T：2012年3月2日 PE-T：2013年1月25日	DVT-T：2012年6月25日 PE-T：2013年3月27日
ガボン	DVT-T：—	DVT-T：2012年6月30日
アラブ首長国連邦	DVT-T：2011年10月26日	DVT-T：2012年7月2日
トルコ	DVT-T：2011年5月20日 PE-T：—	DVT-T：2012年7月5日 PE-T：2014年1月8日
オランダ領アンティル諸島	DVT-T：2012年3月27日 PE-T：2013年1月16日	DVT-T：2012年7月10日 PE-T：2013年3月20日
ガイアナ	DVT-T：2012年2月15日 PE-T：—	DVT-T：2012年7月16日 PE-T：2012年12月19日
キューバ	DVT-T：2011年11月30日	DVT-T：2012年7月23日
エルサルバドル	DVT-T：2012年2月7日 PE-T：—	DVT-T：2012年7月26日 PE-T：2013年2月25日
ジャマイカ	DVT-T：2012年3月13日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年7月31日 PE-T：■■■■

表 1.6- 1 「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認申請国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}（続き）

国・地域名	申請日 ^{b)}	承認日 ^{b)}
ニュージーランド	DVT-T：2011年2月25日 PE-T：2013年8月9日	DVT-T：2012年8月2日 PE-T：2014年5月23日
パナマ	DVT-T：2012年2月6日 PE-T：2013年1月11日	DVT-T：2012年8月3日 PE-T：2013年1月31日
ベラルーシ	DVT-T：2012年2月16日	DVT-T：2012年8月3日
ペルー	DVT-T：2012年1月17日 PE-T：—	DVT-T：2012年8月7日 PE-T：2013年11月15日
ホンジュラス	DVT-T：2012年2月7日 PE-T：—	DVT-T：2012年8月8日 PE-T：2012年12月20日
ニカラグア	DVT-T：2012年2月8日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年8月15日 PE-T：■■■■
トリニダード・トバゴ	DVT-T：2012年2月24日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年8月17日 PE-T：■■■■
レバノン	DVT-T：2012年2月6日 PE-T：2013年2月14日	DVT-T：2012年8月22日 PE-T：2013年2月14日
香港	DVT-T：2012年2月10日 PE-T：2013年1月8日	DVT-T：2012年9月3日 PE-T：2013年9月18日
パラグアイ	DVT-T：2012年2月14日 PE-T：2013年3月25日	DVT-T：2012年9月4日 PE-T：2013年5月3日
グルジア	DVT-T：2012年6月20日	DVT-T：2012年9月12日
ケニア	DVT-T：2012年1月9日	DVT-T：2012年9月21日
ガーナ	DVT-T：2012年4月24日	DVT-T：2012年10月3日
エチオピア	DVT-T：2012年3月12日	DVT-T：2012年10月5日
クウェート	DVT-T：2012年3月11日	DVT-T：2012年10月18日
ベネズエラ	DVT-T：2011年3月11日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年10月30日 PE-T：■■■■
ボリビア	DVT-T：2011年10月15日 PE-T：2013年4月10日	DVT-T：2012年10月30日 PE-T：2013年6月20日
アルバ	DVT-T：2012年2月2日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2012年11月1日 PE-T：■■■■
米国	DVT-T：2012年5月2日 PE-T：2012年5月2日	DVT-T：2012年11月2日 PE-T：2012年11月2日
タイ	DVT-T：2011年8月4日 PE-T：2013年2月8日	DVT-T：2012年12月13日 PE-T：2014年4月30日

表 1.6- 1 「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認申請国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}（続き）

国・地域名	申請日 ^{b)}	承認日 ^{b)}
コスタリカ	DVT-T：2012年2月23日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2013年1月14日 PE-T：■■■■
カタール	DVT-T：2012年4月5日	DVT-T：2013年1月24日
サウジアラビア	DVT-T：2012年4月1日	DVT-T：2013年2月3日
ドミニカ共和国	DVT-T：2012年2月7日 PE-T：20■■年■■月■■日	DVT-T：2013年2月3日 PE-T：■■■■
ボツワナ	DVT-T：2012年3月5日 PE-T：—	DVT-T：2013年2月15日 PE-T：2013年2月21日
ヨルダン	DVT-T：2012年3月21日	DVT-T：2013年2月28日
エジプト	DVT-T：2012年11月12日	DVT-T：2013年2月28日
パキスタン	DVT-T：2011年8月29日 PE-T：—	DVT-T：2013年3月1日 PE-T：2014年2月28日
キルギス	DVT-T：—	DVT-T：2013年3月13日
セルビア	DVT-T：2011年12月8日 PE-T：2013年3月19日	DVT-T：2013年3月19日 PE-T：2013年3月29日
コートジボアール	DVT-T：2012年6月20日	DVT-T：2013年3月26日
ベトナム	DVT-T：2012年2月3日 PE-T：2013年6月28日	DVT-T：2013年4月1日 PE-T：2014年6月19日
コソボ	DVT-T：2013年3月8日	DVT-T：2013年4月15日
ウガンダ	DVT-T：2012年2月13日	DVT-T：2013年5月21日
ハイチ	DVT-T：2012年3月29日 PE-T：2012年3月29日	DVT-T：2013年5月22日 PE-T：2013年10月10日
トルクメニスタン	DVT-T：—	DVT-T：2013年5月30日
モーリシャス	DVT-T：2012年2月27日	DVT-T：2013年6月6日
アルメニア	DVT-T：— PE-T：—	DVT-T：2013年6月10日 PE-T：2013年6月10日
ロシア	DVT-T：2013年4月17日 PE-T：2013年4月17日	DVT-T：2013年8月19日 PE-T：2013年8月19日
ウズベキスタン	DVT-T：2012年10月25日	DVT-T：2013年9月13日
モンゴル	DVT-T：—	DVT-T：2013年12月3日

表 1.6- 1 「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認申請国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}（続き）

国・地域名	申請日 ^{b)}	承認日 ^{b)}
南アフリカ	DVT-T：2011年2月28日 PE-T：2012年5月10日	DVT-T：2013年12月5日 PE-T：2013年12月5日
モロッコ	DVT-T：2012年1月25日	DVT-T：2013年12月30日
タンザニア	DVT-T：2013年3月13日	DVT-T：2014年5月5日
タジキスタン	DVT-T：2012年10月25日	DVT-T：2014年7月17日
インド	DVT-T：2011年8月29日	DVT-T：2014年9月2日
ブルネイ	DVT-T：2012年5月23日	DVT-T：2014年10月1日

DVT-T：深部静脈血栓症に対する適応、PE-T：肺塞栓症に対する適応、—：申請日の特定できず

- a) 申請製剤の販売名（英語名）は国・地域にかかわらず Xarelto[®]であり、申請／承認製剤は 20mg 錠及び 15mg 錠である。
- b) DVT-T が承認されている国については、承認日順に記載。DVT-T 及び PE-T のいずれもが承認されていない国については、DVT-T の申請日順に記載。申請日で PE-T の記載がない国では PE-T の承認申請が行われていない。
- c) 中央認可方式による承認申請。

表 1.6- 2 「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}

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

表 1.6- 2 「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制」に関する効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}（続き）

国・地域名	承認日 ^{b)}	国・地域名	承認日 ^{b)}
サウジアラビア	2011年6月5日	ルワンダ	2012年4月25日
トルコ	2011年6月7日	ハイチ	2012年12月17日
ナイジェリア	2011年6月13日	ブルネイ	2012年12月21日
米国	2011年7月1日	エチオピア	2013年1月23日
コートジボワール	2011年9月16日	カメルーン	2013年2月2日
スーダン	2011年9月27日	ボツワナ	2013年2月21日
セネガル	2011年10月5日	コソボ	2013年4月15日
オマーン	2011年10月18日	モーリシャス	2013年6月6日
マリ	2011年11月18日	アルメニア	2013年6月10日
シエラレオネ	2011年12月15日	チュニジア	2013年10月1日

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

b) 承認日順に記載。

c) 中央認可方式による承認申請。

表 1.6- 3 「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・効果についてのリバーロキサバンの国外承認国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}

国・地域名	承認日 ^{b)}	国・地域名	承認日 ^{b)}
ウクライナ	2011年6月7日	メキシコ	2012年3月7日
米国	2011年11月4日	シリア	2012年3月12日
マレーシア	2011年11月24日	クロアチア	2012年3月13日
欧州連合（クロアチア以外の27ヵ国） ^{c)}	2011年12月9日	シンガポール	2012年3月13日
リヒテンシュタイン	2011年12月9日	ウルグアイ	2012年3月30日
ブラジル	2011年12月19日	オーストラリア	2012年4月3日
アイスランド	2011年12月20日	スイス	2012年4月5日
チリ	2011年12月26日	エクアドル	2012年4月11日
ノルウェー	2012年1月4日	インドネシア	2012年4月16日
カナダ	2012年1月16日	マカオ	2012年4月18日
ロシア	2012年1月25日	フィリピン	2012年4月25日
アルゼンチン	2012年1月26日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	2012年4月27日
コロンビア	2012年2月8日	グアテマラ	2012年5月2日
イスラエル	2012年2月14日	台湾 ^{d)}	2012年6月4日
マケドニア	2012年2月24日	カザフスタン	2012年6月7日
韓国	2012年2月29日	モルドバ	2012年6月21日
ナミビア	2012年3月1日	アルバニア	2012年6月25日
アゼルバイジャン	2012年3月5日	ガボン	2012年6月30日

表 1.6-3 「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・効果についてのリバーロキサバンの国外承認国（20■■年■■月■■日現在）^{a)}
（続き）

国・地域名	承認日 ^{b)}	国・地域名	承認日 ^{b)}
アラブ首長国連邦	2012年7月2日	カタール	2013年1月24日
トルコ	2012年7月5日	サウジアラビア	2013年2月3日
オランダ領アンティル諸島	2012年7月10日	ドミニカ共和国	2013年2月9日
ガイアナ	2012年7月16日	ボツワナ	2013年2月15日
キューバ	2012年7月23日	ヨルダン	2013年2月28日
エルサルバドル	2012年7月26日	エジプト	2013年2月28日
ジャマイカ	2012年7月31日	パキスタン	2013年3月1日
ニューージーランド	2012年8月2日	キルギス	2013年3月13日
パナマ	2012年8月3日	セルビア	2013年3月19日
ベラルーシ	2012年8月3日	コートジボアール	2013年3月26日
ペルー	2012年8月7日	ベトナム	2013年4月1日
ホンジュラス	2012年8月8日	コソボ	2013年4月15日
ニカラグア	2012年8月15日	ウガンダ	2013年5月21日
トリニダード・トバゴ	2012年8月17日	ハイチ	2013年5月22日
レバノン	2012年8月22日	トルクメニスタン	2013年5月30日
香港	2012年9月3日	モーリシャス	2013年6月6日
ブラグアイ	2012年9月4日	アルメニア	2013年6月10日
グルジア	2012年9月12日	ウズベキスタン	2013年9月13日
ケニア	2012年9月21日	アルジェリア	2013年10月27日
ガーナ	2012年10月3日	モンゴル	2013年12月3日
エチオピア	2012年10月5日	南アフリカ	2013年12月5日
クウェート	2012年10月18日	モロッコ	2013年12月30日
ベネズエラ	2012年10月30日	タンザニア	2014年5月5日
ボリビア	2012年10月30日	タジキスタン	2014年7月17日
アルバ	2012年11月1日	インド	2014年9月2日
タイ	2012年12月13日	ブルネイ	2014年10月1日
コスタリカ	2013年1月24日		

a) 販売名（英語名）は国・地域にかかわらず Xarelto[®]であり、承認製剤は20mg錠及び15mg錠である。

b) 承認日順に記載。

c) 中央認可方式による承認申請。

d) 台湾では、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対して、国内と同じ用法・用量である15mg 1日1回（クレアチニンクリアランス49mL/min以下の腎障害のある患者には、10mg 1日1回）投与も承認されており、承認製剤に10mg錠も含まれる。

表 1.6- 4 「急性冠症候群 [REDACTED] 後の患者における [REDACTED] の抑制」の効能・効果についてのリバーロキサバンの国外承認国（20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日現在）^{a)}

国・地域名	承認日 ^{b)}	国・地域名	承認日 ^{b)}
ウクライナ	2012年11月8日	ウルグアイ	2013年12月19日
メキシコ	2012年12月12日	チリ	2014年1月20日
欧州連合（クロアチアを含む28カ国） ^{c)}	2013年5月22日	グアテマラ	2014年3月14日
ノルウェー	2013年6月13日	アルゼンチン	2014年3月21日
アイスランド	2013年6月20日	エクアドル	2014年4月9日
ナミビア	2013年8月12日	ニカラグア	2014年4月10日
韓国	2013年8月13日	ボリビア	2014年5月20日
トルコ	2013年9月10日	ホンジュラス	2014年6月24日
ロシア	2013年12月2日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	2014年7月10日
シンガポール	2013年12月6日	ガイアナ	2014年7月21日
アゼルバイジャン	2013年12月17日		

a) 販売名（英語名）は国・地域にかかわらず Xarelto[®]であり、承認製剤は 2.5mg 錠である。

b) 承認日順に記載。

c) 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

国外で「深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発抑制」に関する効能・効果が承認されている Xarelto[®]錠 15mg 及び同錠 20mg の欧州の製品概要（Summary of Product Characteristics）、米国の添付文書、及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

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 with known effect:

Each film-coated tablet contains 24.13 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the 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 pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

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, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE

The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE 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 (at least 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 or PE.

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 International Normalized Ratio (INR) is ≤ 3.0 .

For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, 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, as 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, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due 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

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).

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, treatment of PE 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 20 mg once daily. A reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).

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

For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food.

The crushed Xarelto tablet may also be given through gastric tubes after confirmation of the correct gastric placement of the tube. The crushed tablet should be administered in a small amount of water via a gastric tube after which it should be flushed with water. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active clinically significant bleeding.

Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

Concomitant treatment with any other anticoagulants e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

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

As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anaemia 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.

Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery (see sections 5.1 and 5.2).

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 which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

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 and platelet aggregation inhibitors. For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors

As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- 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.

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Xarelto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Xarelto have not been established in these clinical situations.

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 as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population

Increasing age may increase haemorrhagic risk (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. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

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.

In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

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. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

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 sections 4.3 and 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 (*Hypericum perforatum*) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

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 (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (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 eleven phase III studies including 32,625 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
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	4,556	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
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and ‘Description of selected adverse reactions’ below). The most commonly reported bleedings ($\geq 4\%$) were epistaxis (5.9 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (4.2 %).

In total about 67% of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 22% 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 and in hospitalised medically ill patients, bleeding events occurred in approximately 6.8% and 12.6% of patients, respectively, and anaemia occurred in approximately 5.9% and 2.1% of patients, respectively. In patients treated with either 15 mg twice daily Xarelto followed by 20 mg once daily for treatment of DVT or PE, or with 20 mg once daily for prevention of recurrent DVT and PE, bleeding events occurred in approximately 27.8% of patients and anaemia occurred in approximately 2.2% 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. In patients treated for prevention of cardiovascular death and myocardial infarction after an acute coronary syndrome (ACS), bleeding of any type or severity was reported with an event rate of 22 per 100 patient years. Anaemia was reported with an event rate of 1.4 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:

very common ($\geq 1/10$)

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

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

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

very rare ($< 1/10,000$)

not known (cannot be estimated from the available data)

Table 2: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies

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	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope		
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
	Tachycardia		
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis, haemoptysis			
Gastrointestinal disorders			
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. 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, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria,		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity ^A	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			

Common	Uncommon	Rare	Not known
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			
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		Vascular pseudoaneurysm ^C	

A: observed in prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

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 anaemia 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.

Post-marketing observations

Angioedema and allergic oedema have been reported post-marketing in temporal association with the use of Xarelto. The frequency of these adverse reactions reported from post-marketing experience cannot be estimated. In the pooled phase III trials, these events were uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings.

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: Direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

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 PE and prevention of recurrence, 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 17 to 32 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 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 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. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

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

Study population	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 infarction	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 infarction	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)}		
	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, PE 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 PE and prevention of recurrence.

Over 9,400 patients were studied in three randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE and Einstein Extension) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all 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.

In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, 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.

All 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 2.0 – 3.0) 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.

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, overlapped with and followed by VKA
 * $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 6) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p=0.0026$ (test for non-inferiority); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value $p= 0.275$). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% 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 2.0 – 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($p=0.082$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2405)) with a hazard ratio 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

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

Study population	4,832 patients with an acute symptomatic PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^{a)} 3, 6 or 12 months N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=2,413
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

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

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0026$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 7).

Table 7: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^{a)} 3, 6 or 12 months N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=4,131
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

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

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 1.75); hazard ratio: 0.886 (0.661 – 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a hazard ratio of 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), nominal p value $p = 0.0244$).

In the Einstein Extension study (see Table 8) 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.

Table 8: 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 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 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%.

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal 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 rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.

Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

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 juvenile 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 or in multipacks containing 100 (10 packs of 10 x 1) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 September 2008

Date of latest renewal: 22 May 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

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

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

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 with known effect:

Each film-coated tablet contains 21.76 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the 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 pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

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, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE

The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE 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 (at least 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 or PE.

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 International Normalized Ratio (INR) is ≤ 3.0 .

For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, 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, as 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, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due 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

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).

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, treatment of PE 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 20 mg once daily. A reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).

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

For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food.

The crushed Xarelto tablet may also be given through gastric tubes after confirmation of the correct gastric placement of the tube. The crushed tablet should be administered in a small amount of water via a gastric tube after which it should be flushed with water. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active clinically significant bleeding.

Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

Concomitant treatment with any other anticoagulants e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

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

As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary) and anaemia 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.

Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery (see sections 5.1 and 5.2).

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 which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

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 and platelet aggregation inhibitors. For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors

As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- 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.

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Xarelto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Xarelto have not been established in these clinical situations.

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 as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population

Increasing age may increase haemorrhagic risk (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. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

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.

In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

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. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

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 sections 4.3 and 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 (*Hypericum perforatum*) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

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 (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (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 eleven phase III studies including 32,625 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
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	4,556	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
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and ‘Description of selected adverse reactions’ below). The most commonly reported bleedings ($\geq 4\%$) were epistaxis (5.9 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (4.2 %).

In total about 67% of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 22% 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 and in hospitalised medically ill patients, bleeding events occurred in approximately 6.8% and 12.6% of patients, respectively, and anaemia occurred in approximately 5.9% and 2.1% of patients, respectively. In patients treated with either 15 mg twice daily Xarelto followed by 20 mg once daily for treatment of DVT or PE, or with 20 mg once daily for prevention of recurrent DVT and PE, bleeding events occurred in approximately 27.8% of patients and anaemia occurred in approximately 2.2% 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. In patients treated for prevention of cardiovascular death and myocardial infarction after an acute coronary syndrome (ACS), bleeding of any type or severity was reported with an event rate of 22 per 100 patient years. Anaemia was reported with an event rate of 1.4 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:

very common ($\geq 1/10$)

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

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

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

very rare ($< 1/10,000$)

not known (cannot be estimated from the available data)

Table 2: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies

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	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope		
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
	Tachycardia		
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis, haemoptysis			
Gastrointestinal disorders			
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. 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, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity ^A	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			

Common	Uncommon	Rare	Not known
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			
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		Vascular pseudoaneurysm ^C	

A: observed in prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

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 anaemia 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.

Post-marketing observations

Angioedema and allergic oedema have been reported post-marketing in temporal association with the use of Xarelto. The frequency of these adverse reactions reported from post-marketing experience cannot be estimated. In the pooled phase III trials, these events were uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings.

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: Direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

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 PE and prevention of recurrence, 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 17 to 32 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 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 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. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

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

Study population	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 infarction	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 infarction	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)}		
	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, PE 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 PE and prevention of recurrence.

Over 9,400 patients were studied in three randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE and Einstein Extension) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all 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.

In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, 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.

All 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 2.0 – 3.0) 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.

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, overlapped with and followed by VKA
 * $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 6) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p=0.0026$ (test for non-inferiority); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value $p= 0.275$). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% 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 2.0 – 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($p=0.082$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2405)) with a hazard ratio 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

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

Study population	4,832 patients with an acute symptomatic PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^{a)} 3, 6 or 12 months N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=2,413
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

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

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0026$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 7).

Table 7: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto ^{a)} 3, 6 or 12 months N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=4,131
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

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

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 1.75); hazard ratio: 0.886 (0.661 – 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a hazard ratio of 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), nominal p value $p = 0.0244$).

In the Einstein Extension study (see Table 8) 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.

Table 8: 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 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 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%.

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal 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 rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.

Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

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 juvenile 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 (E 171)
Iron oxide red (E 172)

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 or in multipacks containing 100 (10 packs of 10 x 1) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 September 2008

Date of latest renewal: 22 May 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

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

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Xarelto フィルムコーティング錠
15mg 及び 20mg

2014年10月8日付

欧州医薬品庁ウェブサイト掲載版

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	10
4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦	12
4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響	13
4.8 副作用	13
4.9 過量投与	16
5. 薬理	17
5.1 薬効薬理	17
5.2 薬物動態	25
5.3 非臨床安全性	28
6. 製剤	29
6.1 添加物	29

6.2	配合禁忌	29
6.3	使用期限	29
6.4	貯法等に関する使用上の注意	29
6.5	容器の性質及び内容	29
6.6	廃棄時の特別な注意	29
7.	医薬品市販承認取得者	29
8.	医薬品市販承認許可番号	30
9.	初回承認日/承認更新日	30
10.	改訂年月	30

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。

作用が知られている賦形剤

本剤1錠中に乳糖 24.13mg を一水和物として含有する（「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。

作用が知られている賦形剤

本剤1錠中に乳糖 21.76mg を一水和物として含有する（「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）

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制（血行動態が不安定なPE患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）

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」の項参照）。

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及びPEの治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制

急性DVT又は急性PE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」の項参照）、患者が有する危険因子が一過性である場合（最近の手術、外傷あるいは活動性の制限等）は、本剤を短期間（少なくとも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又はPEである場合は長期間投与すること。

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及びPE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。

VKA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VKA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、非経口抗凝固薬の投与を中止し、次回の非経口抗凝固剤〔低分子量ヘパリン（LMWH）製剤等〕投与が予定された時間の0～2時間前より、あるいは非経口抗凝固剤〔未分画ヘパリン（UFH）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

限られた臨床データにおいて、重度の腎障害〔クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) 15～29mL/min〕のある患者では、リバーロキサバンの血漿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。 $CL_{CR}<15$ mL/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」及び「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。

- NVAF 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 及び PE 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 20mg 1日1回である。出血リスクが DVT 及び PE の再発リスクを上回ると判断される患者の場合は、20mg 1日1回から 15mg 1日1回への減量を考慮すべきである。15mg は薬物動態 (PK) モデルから推奨される用量であり、これらの患者における臨床環境での検討を踏まえたものではない（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.1 薬効薬理」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

軽度 (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）。

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」及び「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）。

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又は applesauce と混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること。

粉砕した本剤を、胃管を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。粉砕した本剤を少量の水とともに投与し、投与後は水でチューブを洗浄する。粉砕した本剤の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと（「5.2 薬物動態」の項参照）。

4.3 禁忌

リバーロキサバン又は「6.1 添加物」の項に記載されている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

活動性又は寛解後日の浅い消化管潰瘍、もしくは出血リスクの高い悪性新生物を有する患者、脳脊髄損傷後日の浅い患者、脳脊髄又は眼の手術後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、食道静脈瘤又はその疑い、動静脈奇形、動脈瘤、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者等、重大な出血のリスクが問題となる病変又は状況の患者

抗凝固療法の切り替え（「4.2 用法及び用量」の項参照）時、及び中心静脈又は動脈カテーテルの開存維持に必要な用量の UFH 投与時を除く、他の抗凝固薬〔UFH、LMWH（エノキサパリン、ダルテパリン等）、ヘパリン誘導体（フォンダパリヌクス等）、経口抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトランエテキシラート、アピキサバン等）〕を併用中の患者（「4.5 相互作用」の項参照）

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

他の抗凝固薬と同様に、本剤投与中は、出血の徴候を慎重に観察すること。出血の危険性が増大している場合では、慎重に投与すること。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

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ので、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。

本剤の投与中において、リバーロキサバンの曝露量を日常的にモニタリングする必要はないが、抗第 Xa 因子活性を校正された定量的方法で測定することにより、リバーロキサバン濃度を知ることができる。過量投与及び緊急的手術等の状況では、例外的に、リバーロキサバンの曝露量を知ることが臨床的判断の一助となる（「5.1 薬効薬理」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

腎障害

重度の腎障害のある患者（ $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ ）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。 $CL_{CR} 15\sim 29\text{mL/min}$ の患者に本剤を用いる場合は慎重に投与すること。 $CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ 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」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

腎障害のある患者では、リバーロキサバンの血漿中薬物濃度を上昇させる薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.5 相互作用」の項参照）。

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 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）までリバーロキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血の危険性が増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）又は血小板凝集抑制作用を有する薬剤等、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

他の抗血栓剤と同様に、出血の危険性が増大している次の患者には本剤の使用は推奨されない。

- 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
- 活動性の潰瘍を伴わないが、出血性合併症に繋がるおそれがある消化管疾患（炎症性腸疾患、食道炎、胃炎及び胃食道逆流症等）
- 血管性網膜症
- 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。

血行動態が不安定な PE 患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者

血行動態が不安定な PE 患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 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、これらの患者に対する UFH の代替療法として本剤を使用することは推奨されない。

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。

手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく、出血がないことを処方医が確認してから、本剤の投与を可及的速やかに再開すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢に伴い、出血の危険性が増大するおそれがある（「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濃度の上昇は、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（腎障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

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。

軽度の腎障害のある患者では、エリスロマイシン（500 mg 1日3回）と本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの AUC は 1.8 倍、 C_{max} は 1.6 倍上昇した。中等度の腎障害のある患者では、エリスロマイシンと本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの AUC は 2.0 倍、 C_{max} は 1.6 倍上昇した。

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（腎障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

Dronedarone と本剤の併用に関するデータは限られているので、dronedarone 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（「4.3 禁忌」及び「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/INR (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 を強力に誘導するリファンピシンの併用投与により、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 (*Hypericum perforatum*) 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、血栓症の徴候及び症状を注意深く観察し、これらの観察を行わない場合は併用を控えること。

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

授乳婦に対する本剤の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（頻度：uncommon）及びめまい（頻度：common）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 11 試験の第Ⅲ相試験で検討され、合計 32,625 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
内科疾患患者における VTE の発症抑制	3,997 例	10 mg	39 日間
DVT 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制	4,556 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
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	10,225	5mg 又は 10mg （それぞれアセチルサリチル酸 1 剤又はアセチルサリチル酸とクロピドグレル又はチクロピジンの 2 剤併用下）	31 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

本剤が投与された被験者で最も多く報告された副作用は出血である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照、注意すべき副作用については、以下の説明を参照）。出血のうち、発現頻度 \geq 4%と最も多く報告された事象は、鼻出血（5.9%）、消化管出血（4.2%）であった。

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 67%において報告され、そのうちのおよそ 22%は、治験担当医師により治験薬投与との因果関係ありと判断された。股関節又は膝関節置換術施行患者及び急性内科疾患により入院した患者に本剤 10mg を投与した場合には、それぞれ出血事象が 6.8%及び 12.6%、貧血が 5.9%及び 2.1%の被験者に認められた。DVT 又 PE 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 及び PE の発症抑制のために本剤 20mg 1 日 1 回の投与を受けた患者においては、出血事象が 27.8%、貧血が 2.2%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、それぞれ 28/100 患者年及び 2.5/100 患者年であった。急性冠症候群後の心血管死及び心筋梗塞発症の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、それぞれ 22/100 患者年及び 1.4/100 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。頻度の定義は以下のとおりである。

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

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

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	脳出血及び頭蓋内出血、失神		
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			
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	鼻出血、咯血			
胃腸障害	歯肉出血、消化管出血 (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、 皮膚出血及び皮下出血	蕁麻疹		
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 ^B を 含む)、腎機能障害 (血 中クレアチニン上昇、 血中尿素上昇を含む) ^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	発熱 ^A 、浮腫 (末梢性)、	不調感 (倦怠感を含む)	浮腫 (局所) ^A	

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

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)
局所様態	全身の筋力及び活力の低下（疲労、無力症を含む）			
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		血管偽動脈瘤形成 ^C	

A：待期的股関節又は膝関節置換術が施行された成人患者における VTE の発症抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象

B：DVT 及び PE 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 55 歳未満の女性において、頻度 10%以上 (very common) で報告された事象

C：ACS 後の患者（経皮的冠動脈インターベンション施行後）におけるアテローム血栓性イベントの抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象

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。

市販後情報

市販後調査において、血管浮腫及びアレルギー性浮腫が、本剤の使用と時間的関連性が認められた事象として報告されている。市販後の使用経験に基づく報告によるため、頻度は不明である。第Ⅲ相試験の統合データにおける発現頻度は、1/1,000 ～ <1/100 (Uncommon) であった。

疑いのある副作用についての報告

医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングしていく上で、承認後における疑いのある副作用の情報は重要である。医療従事者は、疑いのある副作用について、national reporting system を通じて報告することが求められる。

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 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（重度の鼻出血等）、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、この推奨が限られた非臨床データに基づいたものであ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。重大な出血がみられた場合は、血液凝固専門医の診察が可能な環境であれば、その受診を考慮すること。

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。

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： B01AF01

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校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及びPE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17~32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14~24秒、20mg 1日1回投与時(投与後18~30時間)で13~20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、本剤の薬力学的効果の評価に用いることは推奨されない。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、較正された定量的方法で抗第Xa因子活性を測定することにより、リバーロキサバン濃度を知ることができる。

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 ($CL_{CR}30\sim49\text{mL}/\text{min}$ 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% はアセチルサリチル酸の投与を、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。

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 : 58%、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 (優越性検証)
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	1,475 (14.91)	1,449 (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
致死性的出血 *	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	1,185 (11.80)	1,151 (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 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制

「DVT 及び PE 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、EINSTEIN-PE 試験及び EINSTEIN-Extension 試験の 3 つの無作為化比較試験が合計 9,400 例を超える患者を対象に行われた。これらに加えて、EINSTEIN-DVT 及び PE の 2 試験についての統合解析も、事前の規定に基づき実施された。投与期間は、3 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。

EINSTEIN-PE 試験では、急性 PE 患者 4,832 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、PE 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。

EINSTEIN-DVT 及び PE の 2 試験において、本剤群では、15mg 1 日 2 回が急性 DVT 又は PE 発症後 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、PT-INR \geq 2.0 の治療域に達成するまで、エノキサパリンと VKA が最低 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 3 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名目上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。

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)	
用法・用量	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
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) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与

* $p < 0.0001$ (ハザード比の上限を 2.0 と事前に規定した非劣性検証)、ハザード比: 0.680 (95% 信頼区間 0.443~1.042)、 $p=0.076$ (優越性検証)

EINSTEIN-PE 試験 (表 6) 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た [ハザード比: 1.123 (95%信頼区間: 0.749~1.684)、 $p < 0.0026$ (非劣性検証)]。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) のハザード比は 0.849 (95%信頼区間: 0.633~1.139)、 $p=0.275$ であった。対照群の平均投与期間は 215 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 63%、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 57%、62%及び 65%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: $p=0.082$)。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 0.642 (95%信頼区間: 0.277~1.484) 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) の発現率は、本剤群 [10.3% (249/2,412)] の方がエノキサパリン/VKA 群 [11.4% (274/2,405)] よりもわずかに低かった。副次的評価項目の「重大な出血事象」の発現率も、本剤群 [1.1% (26/2,412)] の方がエノキサパリン/VKA 群 [2.2% (52/2,405)] よりも低く、ハザード比は 0.493 (95%信頼区間: 0.308~0.789) であった。

表 6 第三相 EINSTEIN-PE 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 PE 患者 (4,832 例)	
	Xarelto ^{a)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=2,419	エノキサパリン/VKA ^{b)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=2,413
用法・用量		
症候性再発性 VTE *	50 (2.1%)	44 (1.8%)
症候性再発性 PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
症候性再発性 DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
症候性 PE 及び DVT の併発	0	2 (<0.1%)
致命的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	11 (0.5%)	7 (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	249 (10.3%)	274 (11.4%)
重大な出血	26 (1.1%)	52 (2.2%)

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) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与

* p=0.0026 (ハザード比の上限を 2.0 と事前に規定した非劣性検証)、ハザード比： 1.123(95% 信頼区間 0.749~1.684)

EINSTEIN-DVT 及び PE の 2 試験のデータに対する統合解析の結果を表 7 に示す。

表 7 第三相 EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験の統合解析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 又は PE 患者 (8,281 例)	
	Xarelto ^{a)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=4,150	エノキサパリン/VKA ^{b)} 3、6 又は 12 ヶ月間 N=4,131
用法・用量		
症候性再発性 VTE *	86 (2.1%)	95 (2.3%)
症候性再発性 PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
症候性再発性 DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
致命的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	15 (0.4%)	13 (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	388 (9.4%)	412 (10.0%)
重大な出血	40 (1.0%)	72 (1.7%)

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) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与

* $p < 0.0001$ (ハザード比の上限を 1.75 と事前に規定した非劣性検証)、ハザード比: 0.886 (95% 信頼区間 0.661~1.186)

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) のハザード比は 0.771 (95% 信頼区間: 0.614~0.967、名目上の p 値: 0.0244) であった。

EINSTEIN-Extension 試験 (表 8) 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。安全性の副次的評価項目 (「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。

表 8 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の適応に関して、一部の小児集団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発症抑制の適応に関して、すべての小児集団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 2.5mg 錠及び 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 2.5mg 錠及び 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。

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。本剤の粉碎品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} でそれぞれ 29%及び 56%の減少が認められた。一方、本剤が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。胃より遠位側への投与は、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。

本剤 20mg 錠を粉碎し、applesauce とともに経口投与した際、もしくは水に懸濁して胃管を通じて投与し、その後に経腸栄養した際のバイオアベイラビリティ (AUC 及び C_{max}) は、錠剤をそのまま経口投与した際と同程度であった。本剤の予測可能で、用量比例性のある薬物動態から、この試験で示されたバイオアベイラビリティは、低用量で本剤を投与した場合にも当てはまると考えられる。

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 の用量で静脈内投与したときの消失半減期は約 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、クレアチニン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。

$CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ の患者には、本剤の使用は推奨されない。 CL_{CR} が $15\sim 29\text{mL/min}$ 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： $22\sim 535\ \mu\text{g/L}$ ）、投与後約 24 時間経過した後で $32\ \mu\text{g/L}$ （血漿中濃度のトランプ値： $6\sim 239\ \mu\text{g/L}$ ）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（ $5\sim 30\text{mg}$ 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 $3\sim 4$ 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、がん原性及び幼若動物に対する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、乳糖水和物、ヒプロメロース 5cP、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

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

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

マルチパック包装： 10錠/パック 10パック入り

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 廃棄時の特別な注意

廃棄に際し、特別な要件はない。

7. 医薬品市販承認取得者

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germany

8. 医薬品市販承認許可番号

15mg 錠： EU/1/08/472/011-016、EU/1/08/472/023

20mg 錠： EU/1/08/472/017-021、EU/1/08/472/024

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日： 2008年9月30日

承認更新日： 2013年5月22日

10. 改訂年月

YYYY年MM月

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>)
をご参照ください。

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

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, and (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

See full prescribing information for complete boxed warning

(A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. To reduce this risk, consider coverage with another anticoagulant if XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy (2.2, 2.6, 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 and if observed, treat urgently. Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients who are or who need to be anticoagulated (5.3).

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	03/2014
Dosage and Administration (2.5)	01/2014
Warnings and Precautions (5.2, 5.6, 5.9)	01/2014
Warnings and Precautions (5.3)	03/2014

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 treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and for the reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE (1.2, 1.3, 1.4)
- for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Take 15 mg and 20 mg tablets with food; take 10 mg tablets with or without food (2.1)

- Nonvalvular Atrial Fibrillation:**
 - For patients with CrCl >50 mL/min: 20 mg orally, once daily with the evening meal (2.3)
 - For patients with CrCl 15 - 50 mL/min: 15 mg orally, once daily with the evening meal (2.3)
- Treatment of DVT, PE, and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE:** 15 mg orally twice daily with food for the first 21 days for the initial treatment of acute DVT or PE. After the initial treatment period, 20 mg orally once daily with food for the remaining treatment and the long-term reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE. (2.4)
- Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery:** 10 mg orally, once daily with or without food (2.5)

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. (5.7)
- Prosthetic heart valves: XARELTO use not recommended (5.8)

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)
- Anticoagulants: Avoid concomitant use (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: discontinue drug or discontinue nursing (8.3)
- Renal impairment: Avoid or adjust dose based on CrCl (8.7)
- Hepatic impairment: Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment or with any degree of hepatic disease associated with coagulopathy (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 09/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 1.3 Treatment of Pulmonary Embolism
- 1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and of Pulmonary Embolism
- 1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Food Effect Information
- 2.2 Switching to and from XARELTO
- 2.3 Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 2.4 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE
- 2.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

- 2.6 Discontinuation for Surgery and other Interventions
- 2.7 Missed Dose
- 2.8 Administration Options

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation
- 5.2 Risk of Bleeding
- 5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture
- 5.4 Use in Patients with Renal Impairment
- 5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment
- 5.6 Use with P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors or Inducers
- 5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage
- 5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves
- 5.9 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients Who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

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 and NSAIDs/Aspirin
- 7.4 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, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation
 - 14.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE
 - 14.3 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
- 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

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

A. PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation with XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.6), *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
- optimal timing between the administration of XARELTO and neuraxial procedures is not known

[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 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 Treatment of Deep Vein Thrombosis

XARELTO is indicated for the treatment of deep vein thrombosis (DVT).

1.3 Treatment of Pulmonary Embolism

XARELTO is indicated for the treatment of pulmonary embolism (PE).

1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and of Pulmonary Embolism

XARELTO is indicated for the reduction in the risk of recurrence of deep vein thrombosis and of pulmonary embolism following initial 6 months treatment for DVT and/or PE.

1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

XARELTO is indicated for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Dosage
Reduction in Risk of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation (2.3)	CrCl >50 mL/min: 20 mg once daily with the evening meal
	CrCl 15 to 50 mL/min: 15 mg once daily with the evening meal
Treatment of DVT (2.4) Treatment of PE (2.4)	15 mg <u>twice daily</u> with food, for first 21 days ▼ after 21 days, transition to ▼ 20 mg once daily with food, for remaining treatment
Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE (2.4)	20 mg once daily with food
Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery (2.5)	Hip replacement: 10 mg once daily for 35 days
	Knee replacement: 10 mg once daily for 12 days

2.1 Important Food Effect Information

The 15 mg and 20 mg XARELTO tablets should be taken with food, while the 10 mg tablet can be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

In the nonvalvular atrial fibrillation efficacy study XARELTO was taken with the evening meal.

2.2 Switching to and from XARELTO

Switching from Warfarin to XARELTO - 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.

Switching from XARELTO to Warfarin - No clinical trial data are available to guide converting patients from XARELTO to warfarin. XARELTO affects INR, so INR measurements made during coadministration 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 XARELTO to Anticoagulants other than Warfarin - 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)*].

Switching from Anticoagulants other than Warfarin to XARELTO - 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.

2.3 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)*].

2.4 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE

The recommended dose of XARELTO for the initial treatment of acute DVT and/or PE is 15 mg taken orally twice daily with food for the first 21 days. After this initial treatment period, the recommended dose of XARELTO is 20 mg taken orally once daily with food, at approximately the same time each day. The recommended dose of XARELTO for reduction in the risk of recurrence of DVT or PE is 20 mg taken orally once daily with food at approximately the same time each day [see *Clinical Studies (14.2)*].

2.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

The recommended dose of XARELTO is 10 mg taken orally once daily with or without food. The initial dose should be taken 6 to 10 hours after surgery provided that hemostasis has been established [see *Dosage and Administration (2.6)*].

- 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.

2.6 Discontinuation for Surgery and other Interventions

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 to reduce the risk of bleeding [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. 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, noting that the time to onset of therapeutic effect is short [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. If oral medication cannot be taken during or after surgical intervention, consider administering a parenteral anticoagulant.

2.7 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 as follows:

- For patients receiving 15 mg twice daily: The patient should take XARELTO immediately to ensure intake of 30 mg XARELTO per day. In this particular instance, 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.
- For patients receiving 20 mg, 15 mg or 10 mg once daily: The patient should take the missed XARELTO dose immediately.

2.8 Administration Options

For patients who are unable to swallow whole tablets, 15 mg or 20 mg XARELTO tablets may be crushed and mixed with applesauce immediately prior to use and administered orally. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should be immediately followed by food [see *Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Administration via nasogastric (NG) tube or gastric feeding tube: After confirming gastric placement of the tube, 15 mg or 20 mg XARELTO tablets may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via an NG tube or gastric feeding tube. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of drug release, avoid administration of XARELTO distal to the stomach which can result in reduced absorption and thereby, reduced drug exposure. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should then be immediately followed by enteral feeding [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Crushed 15 mg or 20 mg XARELTO tablets are stable in water and in applesauce for up to 4 hours. An *in vitro* compatibility study indicated that there is no adsorption of rivaroxaban from a water suspension of a crushed XARELTO tablet to PVC or silicone nasogastric (NG) tubing.

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 (e.g., anaphylactic reactions) [*see Adverse Reactions (6.2)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including 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 is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant [*see Dosage and Administration (2.2, 2.6) 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 and consider the need for blood replacement. Discontinue XARELTO in patients with active pathological hemorrhage. The terminal elimination half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years.

Concomitant use of other drugs that impair 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)*].

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)*].

Reversal of Anticoagulant Effect:

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. Partial reversal of prothrombin time prolongation has been seen after administration of prothrombin complex concentrates (PCCs) in healthy volunteers. The use of other procoagulant reversal agents like activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (rFVIIa) has not been evaluated.

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*].

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and epidural or spinal anesthesia/analgesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is low; however, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.

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.

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anesthesia/analgesia or lumbar puncture, monitor frequently to detect any signs or symptoms of neurological impairment, such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness, tingling, or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Instruct patients to immediately report if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal hematoma are suspected, initiate urgent diagnosis and treatment including consideration for spinal cord decompression even though such treatment may not prevent or reverse neurological sequelae.

5.4 Use in Patients with Renal Impairment

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <15 mL/min since drug exposure is increased. 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)*].

Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min due to an expected increase in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects in this patient population [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

Avoid the use of XARELTO in patients with 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 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)*].

5.5 Use in Patients with 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 since drug exposure and bleeding risk may be increased [see *Use in Specific Populations (8.8)*].

5.6 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, 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)*].

5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage

In pregnant women, XARELTO should be used 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).

5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves

The safety and efficacy of XARELTO have not been studied in patients with prosthetic heart valves. Therefore, use of XARELTO is not recommended in these patients.

5.9 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients Who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy

Initiation of XARELTO is not recommended acutely as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who present with hemodynamic instability or who may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed in other sections of the labeling:

- Increased risk of stroke after discontinuation in nonvalvular atrial fibrillation [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Bleeding risk [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)*]
- Spinal/epidural hematoma [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.3)*]

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, 16326 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); 4728 patients who received either XARELTO 15 mg orally twice daily for three weeks followed by 20 mg orally once daily (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE) or 20 mg orally once daily (EINSTEIN Extension) to treat DVT, PE, and to reduce the risk of recurrence of DVT and of PE; 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 trial.

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, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, or retroperitoneal.

Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and to Reduce the Risk of Recurrence of DVT and of PE

EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

In the pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE clinical studies, the most frequent adverse reactions leading to permanent drug discontinuation were bleeding events, with XARELTO vs. enoxaparin/Vitamin K antagonist (VKA) incidence rates of 1.7% vs. 1.5%, respectively. The mean duration of treatment was 208 days for XARELTO-treated patients and 204 days for enoxaparin/VKA-treated patients.

Table 2 shows the number of patients experiencing major bleeding events in the pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 2: Bleeding Events* in the Pooled Analysis of EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

Parameter	XARELTO [†] N = 4130 n (%)	Enoxaparin/ VKA [†] N = 4116 n (%)
Major bleeding event	40 (1.0)	72 (1.7)
Fatal bleeding	3 (<0.1)	8 (0.2)
Intracranial	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Non-fatal critical organ bleeding	10 (0.2)	29 (0.7)
Intracranial [‡]	3 (<0.1)	10 (0.2)
Retroperitoneal [‡]	1 (<0.1)	8 (0.2)
Intraocular [‡]	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Intra-articular [‡]	0	4 (<0.1)
Non-fatal non-critical organ bleeding [§]	27 (0.7)	37 (0.9)
Decrease in Hb \geq 2g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
Transfusion of \geq 2 units of whole blood or packed red blood cells	18 (0.4)	25 (0.6)
Clinically relevant non-major bleeding	357 (8.6)	357 (8.7)
Any bleeding	1169 (28.3)	1153 (28.0)

* Bleeding event occurred after randomization and up to 2 days after the last dose of study drug. Although a patient may have had 2 or more events, the patient is counted only once in a category.

[†] Treatment schedule in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies: XARELTO 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily; enoxaparin/VKA [enoxaparin: 1 mg/kg twice daily, VKA: individually titrated doses to achieve a target INR of 2.5 (range: 2.0-3.0)]

[‡] Treatment-emergent major bleeding events with at least >2 subjects in any pooled treatment group

[§] Major bleeding which is not fatal or in a critical organ, but resulting in a decrease in Hb \geq 2 g/dL and/or transfusion of \geq 2 units of whole blood or packed red blood cells

EINSTEIN Extension Study

In the EINSTEIN Extension clinical study, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 1.8% for XARELTO vs. 0.2% for placebo treatment groups. The mean duration of treatment was 190 days for both XARELTO and placebo treatment groups.

Table 3 shows the number of patients experiencing bleeding events in the EINSTEIN Extension study.

Table 3: Bleeding Events* in EINSTEIN Extension Study

Parameter	XARELTO [†] 20 mg N = 598 n (%)	Placebo [†] N = 590 n (%)
Major bleeding event [‡]	4 (0.7)	0
Decrease in Hb \geq 2 g/dL	4 (0.7)	0
Transfusion of \geq 2 units of whole blood or packed red blood cells	2 (0.3)	0
Gastrointestinal	3 (0.5)	0
Menorrhagia	1 (0.2)	0
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4)	7 (1.2)
Any bleeding	104 (17.4)	63 (10.7)

* Bleeding event occurred after the first dose and up to 2 days after the last dose of study drug. Although a patient may have had 2 or more events, the patient is counted only once in a category.

[†] Treatment schedule: XARELTO 20 mg once daily; matched placebo once daily

[‡] There were no fatal or critical organ bleeding events.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

The rates of major bleeding events and any bleeding events observed in patients in the RECORD clinical trials are shown in Table 4.

Table 4: 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 reactions reported in $\geq 1\%$ of XARELTO-treated patients in the EINSTEIN Extension study are shown in Table 5.

Table 5: Other Adverse Reactions* Reported by $\geq 1\%$ of XARELTO-Treated Patients in EINSTEIN Extension Study

System Organ Class Preferred Term	XARELTO N = 598 n (%)	Placebo N = 590 n (%)
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain upper	10 (1.7)	1 (0.2)
Dyspepsia	8 (1.3)	4 (0.7)
Toothache	6 (1.0)	0
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	6 (1.0)	3 (0.5)
Infections and infestations		
Sinusitis	7 (1.2)	3 (0.5)
Urinary tract infection	7 (1.2)	3 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	22 (3.7)	7 (1.2)
Osteoarthritis	10 (1.7)	5 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Oropharyngeal pain	6 (1.0)	2 (0.3)

* Adverse reaction (with Relative Risk > 1.5 for XARELTO versus placebo) occurred after the first dose and up to 2 days after the last dose of study drug. Incidences are based on the number of patients, not the number of events. Although a patient may have had 2 or more clinical adverse reactions, the patient is counted only once in a category. The same patient may appear in different categories.

Non-hemorrhagic adverse reactions reported in $\geq 1\%$ of XARELTO-treated patients in RECORD 1-3 studies are shown in Table 6.

Table 6: Other Adverse Drug Reactions* Reported by $\geq 1\%$ 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)

* Adverse reaction 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, angioedema

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 (ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, erythromycin and fluconazole), increases in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects (i.e., factor Xa inhibition and PT prolongation) were observed. The increases in exposure ranged from 30% to 160%. Significant increases in rivaroxaban exposure may increase bleeding risk [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

When 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.

Avoid concomitant administration of XARELTO with combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

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

Results from drug interaction studies and population PK analyses from clinical studies indicate coadministration of XARELTO with a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer (e.g., rifampicin, phenytoin) decreased rivaroxaban exposure by up to 50%. Similar decreases in pharmacodynamic effects were also observed. These decreases in exposure to rivaroxaban may decrease efficacy [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

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 *Warnings and Precautions (5.6)*].

7.3 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin

Single doses of enoxaparin and XARELTO given concomitantly resulted in an additive effect on anti-factor Xa activity. Single doses of warfarin and XARELTO resulted in an additive effect on factor Xa (FXa) inhibition and PT. Concomitant aspirin use has been identified as an independent risk factor for major bleeding in efficacy trials. NSAIDs are known to increase bleeding, and bleeding risk may be increased when NSAIDs are used concomitantly with XARELTO. Coadministration of the platelet aggregation inhibitor clopidogrel and XARELTO resulted in an increase in bleeding time for some subjects [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Avoid concurrent use of XARELTO with other anticoagulants due to increased bleeding risk unless benefit outweighs risk. 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)*].

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

Results from a pharmacokinetic trial with erythromycin indicated that patients with renal impairment coadministered XARELTO with drugs classified as combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., diltiazem, verapamil, dronedarone, and erythromycin) have increased exposure compared with patients with normal renal function and no inhibitor use. Significant increases in rivaroxaban exposure may increase bleeding risk.

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)] [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

XARELTO should not be used in patients with CrCl 15 to 80 mL/min who are receiving concomitant combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitors unless the potential benefit justifies the potential risk [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

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 (5.7)*].

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 the EINSTEIN DVT, PE and Extension clinical studies approximately 37% were 65 years and over and about 16% 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

In a pharmacokinetic study, compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased by approximately 44 to 64% in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

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 (2.3)*].

Treatment of DVT and/or PE, and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE

In the EINSTEIN trials, patients with CrCl values <30 mL/min at screening were excluded from the studies. Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min.

Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

8.8 Hepatic Impairment

In a pharmacokinetic study, compared to healthy subjects with normal liver function, AUC increases of 127% were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

The safety or PK of XARELTO in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been evaluated [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

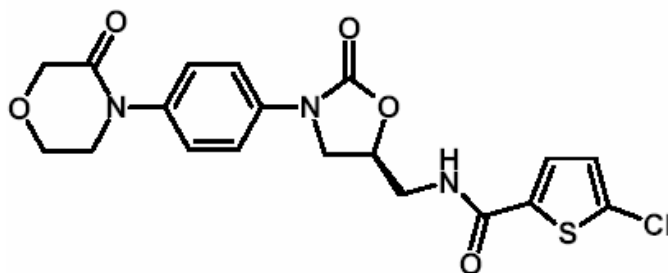
Avoid the use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy.

10 OVERDOSAGE

Overdose of XARELTO may lead to hemorrhage. Discontinue XARELTO and initiate appropriate therapy if bleeding complications associated with overdose occur. A specific antidote for rivaroxaban is not available. Rivaroxaban systemic exposure is not further increased at single doses >50 mg due to limited absorption. 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)*]. Partial reversal of laboratory anticoagulation parameters may be achieved with use of plasma products.

11 DESCRIPTION

Rivaroxaban, a FXa 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 C₁₉H₁₈ClN₃O₅S 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 for XARELTO 15 mg tablets is Opadry[®] Red, both 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 a selective inhibitor of FXa. It does not require a cofactor (such as Anti-thrombin III) for activity. Rivaroxaban inhibits free FXa and prothrombinase activity. Rivaroxaban has no direct effect on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting FXa, rivaroxaban decreases thrombin generation.

12.2 Pharmacodynamics

Dose-dependent inhibition of FXa 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. For the 20 mg dose in the fasted state, the absolute bioavailability 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 food [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 distal to the stomach which can result in reduced absorption and related drug exposure.

In a study with 44 healthy subjects, both mean AUC and C_{\max} values for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in applesauce were comparable to that after the whole tablet. However, for the crushed tablet suspended in water and administered via an NG tube followed by a liquid meal, only mean AUC was comparable to that after the whole tablet, and C_{\max} was 18% lower.

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 inactive 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, approximately one-third of the absorbed dose is excreted unchanged in the urine, with the remaining two-thirds excreted as inactive metabolites in both the urine and feces. In a Phase 1 study, following the 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.

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 7). Compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed.

Table 7: Percent Increase of Rivaroxaban PK and PD Parameters from Normal in Subjects with Renal Insufficiency from a Dedicated Renal Impairment Study

Parameter		CrCl (mL/min)		
		50 to 79 N = 8	30 to 49 N = 8	15 to 29 N = 8
Exposure	AUC	44	52	64
(% 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

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 8). 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 8: 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

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.

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 the following increases in rivaroxaban exposure were observed. Similar increases in pharmacodynamic effects (i.e., factor Xa inhibition and PT prolongation) were also 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.

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

In a drug interaction study, coadministration 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.

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.

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.

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 coadministered 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.

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

In a pharmacokinetic trial, XARELTO was administered as a single dose in subjects with mild ($\text{CrCl} = 50$ to 79 mL/min) or moderate renal impairment ($\text{CrCl} = 30$ to 49 mL/min) receiving multiple doses of erythromycin (a combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitor). Compared to XARELTO administered alone in subjects with normal renal function ($\text{CrCl} > 80$ mL/min), subjects with mild and moderate renal impairment concomitantly receiving erythromycin reported a 76% and 99% increase in AUC_{inf} and a 56% and 64% increase in C_{max} , respectively. Similar trends in pharmacodynamic effects were also observed.

Drugs that are Substrates of CYP3A4 and/or Drug Transport Systems

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, 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 multi-national, 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 9 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

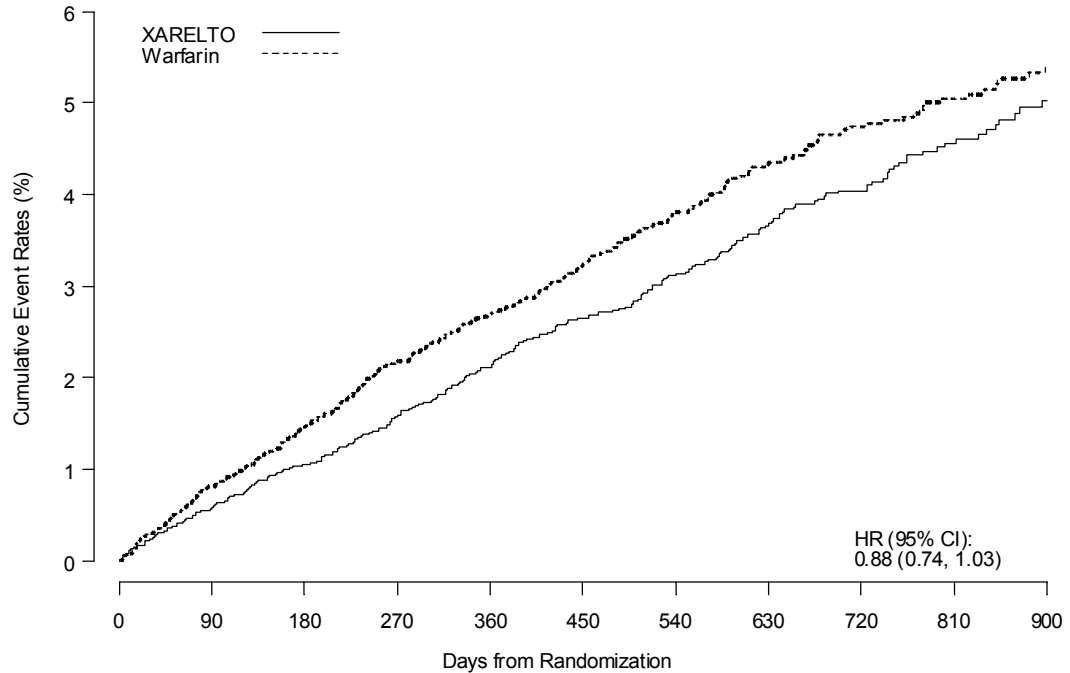
Table 9: Primary Composite Endpoint Results in ROCKET AF Study

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 coadministration 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 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE

EINSTEIN Deep Vein Thrombosis and EINSTEIN Pulmonary Embolism Studies

XARELTO for the treatment of DVT and/or PE and for the reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE was studied in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE, multi-national, open-label, non-inferiority studies comparing XARELTO (at an initial dose of 15 mg twice daily with food for the first three weeks, followed by XARELTO 20 mg once daily with food) to enoxaparin 1 mg/kg twice daily for at least five days with VKA and then continued with VKA only after the target INR (2.0-3.0) was reached. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent and patients with creatinine clearance <30 mL/min, significant liver disease, or active bleeding were excluded from the studies. The intended treatment duration was 3, 6, or 12 months based on investigator's assessment prior to randomization.

A total of 8281 (3449 in EINSTEIN DVT and 4832 in EINSTEIN PE) patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 208 days in the XARELTO group and 204 days in the enoxaparin/VKA group. The mean age was approximately 57 years. The population was 55% male, 70% Caucasian, 9% Asian and about 3% Black. About 73% and 92% of XARELTO-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively, received initial parenteral anticoagulant treatment for a median duration of 2 days. Enoxaparin/VKA-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies received initial parenteral anticoagulant treatment for a median duration of 8 days. Aspirin was taken as on treatment concomitant antithrombotic medication by approximately 12% of patients in both treatment groups. Patients randomized to VKA had an unadjusted mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 58% in EINSTEIN DVT study and 60% in EINSTEIN PE study, with the lower values occurring during the first month of the study.

In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, 49% of patients had an idiopathic DVT/PE at baseline. Other risk factors included previous episode of DVT/PE (19%), recent surgery or trauma (18%), immobilization (16%), use of estrogen-containing drug (8%), known thrombophilic conditions (6%), or active cancer (5%).

In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, XARELTO was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE [EINSTEIN DVT HR (95% CI): 0.68 (0.44, 1.04); EINSTEIN PE HR (95% CI): 1.12 (0.75, 1.68)]. In each study the conclusion of non-inferiority was based on the upper limit of the 95% confidence interval for the hazard ratio being less than 2.0.

Table 10 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components for EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 10: Primary Composite Endpoint Results* in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies – Intent-to-Treat Population

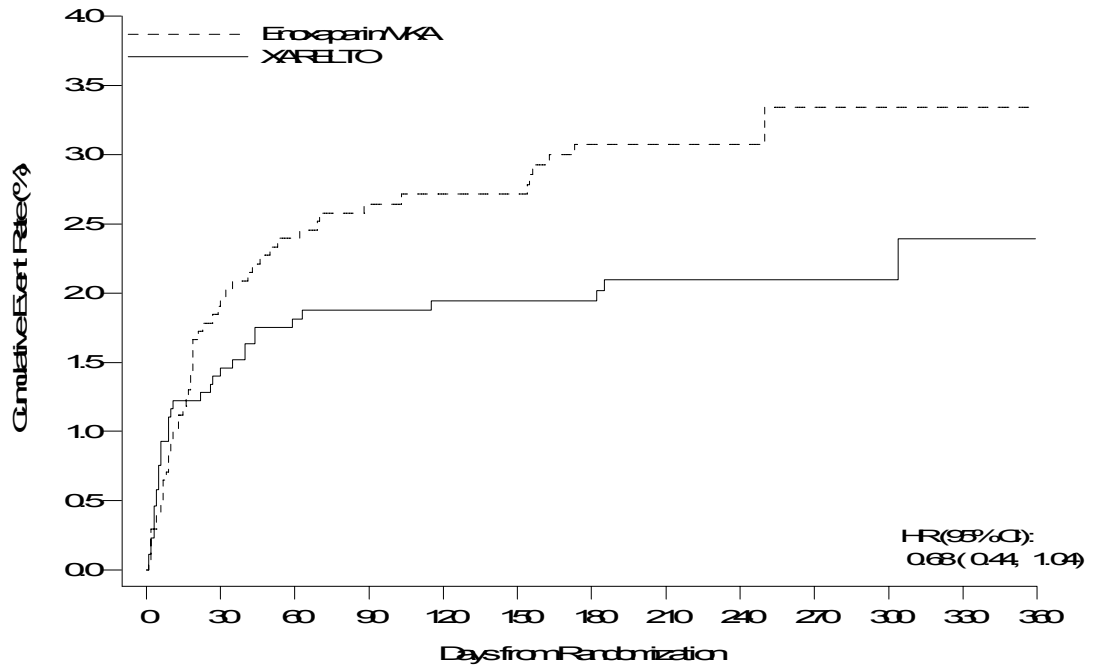
Event	XARELTO 20 mg [†]	Enoxaparin/VKA [†]	XARELTO vs. Enoxaparin/VKA Hazard Ratio (95% CI)
EINSTEIN DVT Study	N = 1731 n (%)	N = 1718 n (%)	
Primary Composite Endpoint	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44, 1.04)
Death (PE)	1 (<0.1)	0	
Death (PE cannot be excluded)	3 (0.2)	6 (0.3)	
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1)	0	
Symptomatic recurrent PE only	20 (1.2)	18 (1.0)	
Symptomatic recurrent DVT only	14 (0.8)	28 (1.6)	
EINSTEIN PE Study	N = 2419 n (%)	N = 2413 n (%)	
Primary Composite Endpoint	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75, 1.68)
Death (PE)	3 (0.1)	1 (<0.1)	
Death (PE cannot be excluded)	8 (0.3)	6 (0.2)	
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1)	
Symptomatic recurrent PE only	23 (1.0)	20 (0.8)	
Symptomatic recurrent DVT only	18 (0.7)	17 (0.7)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (3, 6 or 12 months) irrespective of the actual treatment duration. If the same patient had several events, the patient may have been counted for several components.

[†] Treatment schedule in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies: XARELTO 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily; enoxaparin/VKA [enoxaparin: 1 mg/kg twice daily, VKA: individually titrated doses to achieve a target INR of 2.5 (range: 2.0-3.0)]

Figures 2 and 3 are plots of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively.

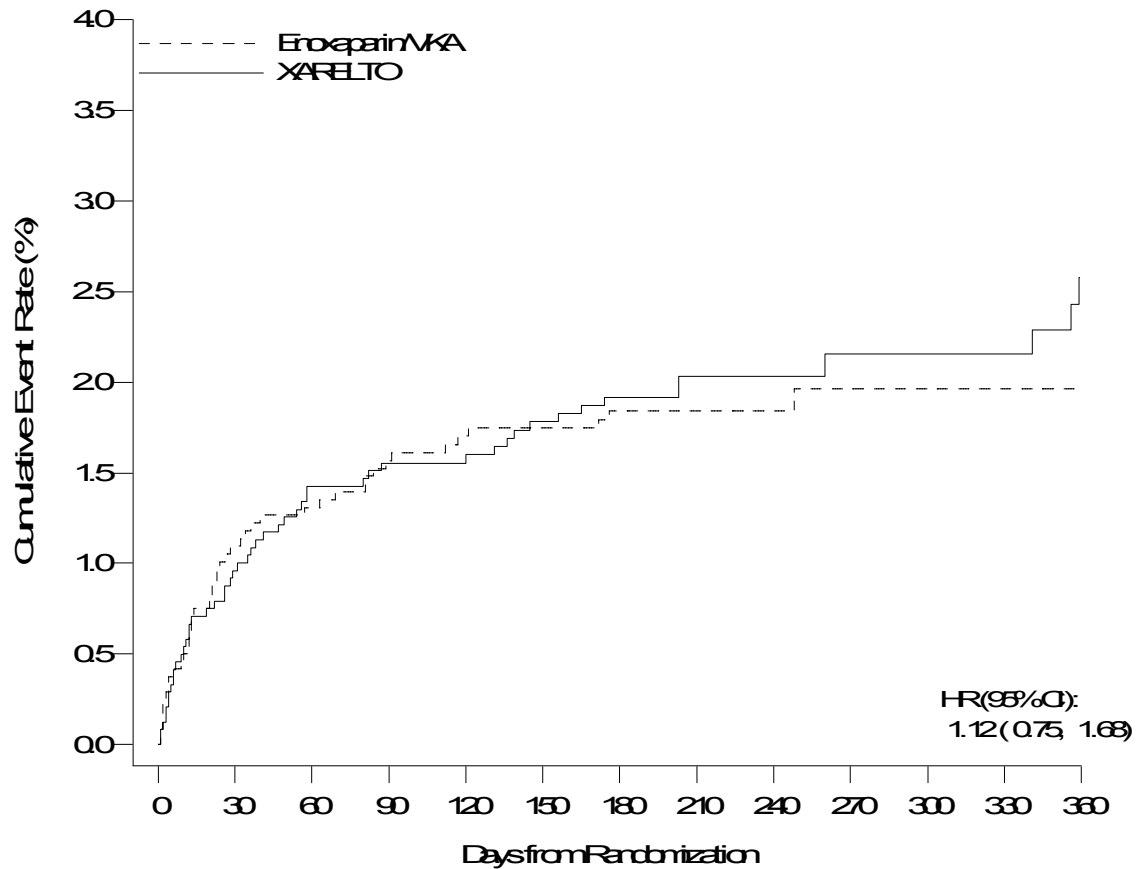
Figure 2: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN DVT Study



Number of Patients at Risk

Enoxaparin NKA (N=1718)	1616	1581	1565	1368	1368	1301	380	362	342	325	297	264
XARELTO (N=1731)	1668	1648	1635	1424	1412	1369	400	389	364	345	309	266

Figure 3: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN PE Study



Number of Patients at Risk

Enoxaparin NKA (N=2413)	2316	2295	2280	2155	2146	2113	835	787	773	746	722	675
XARELTO (N=2419)	2360	2321	2311	2180	2167	2133	837	794	785	757	725	672

EINSTEIN Extension Study

XARELTO for reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE was studied in the EINSTEIN Extension study, a multi-national, double-blind, superiority study comparing XARELTO (20 mg once daily with food) to placebo in patients who had completed 6 to 14 months of treatment for DVT and/or PE following the acute event. The intended treatment duration was 6 or 12 months based on investigator's assessment prior to randomization.

A total of 1196 patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 190 days for both XARELTO and placebo treatment groups. The mean age was approximately 58 years. The population was 58% male, 78% Caucasian, 8% Asian and about 2% Black. Aspirin was taken as on-treatment concomitant antithrombotic medication by approximately 12% of patients in both treatment groups. In the EINSTEIN Extension study about 60% of patients had a

history of proximal index DVT without PE event and 29% of patients had a PE without symptomatic DVT event. About 59% of patients had an idiopathic DVT/PE. Other risk factors included previous episode of DVT/PE (16%), immobilization (14%), known thrombophilic conditions (8%), or active cancer (5%).

In the EINSTEIN Extension study XARELTO was demonstrated to be superior to placebo for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE [HR (95% CI): 0.18 (0.09, 0.39)].

Table 11 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

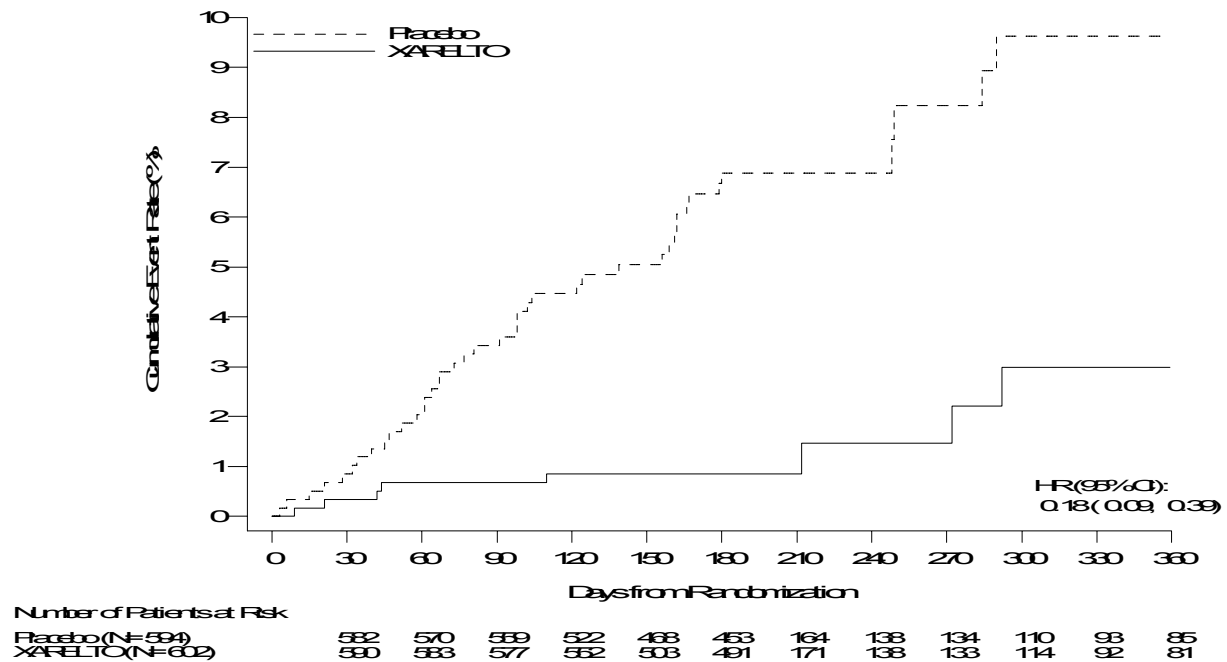
Table 11: Primary Composite Endpoint Results* in EINSTEIN Extension Study – Intent-to-Treat Population

Event	XARELTO 20 mg N = 602 n (%)	Placebo N = 594 n (%)	XARELTO vs. Placebo Hazard Ratio (95% CI)
Primary Composite Endpoint	8 (1.3)	42 (7.1)	0.18 (0.09, 0.39) p-value=<0.0001
Death (PE)	0	1 (0.2)	
Death (PE cannot be excluded)	1 (0.2)	0	
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3)	13 (2.2)	
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8)	31 (5.2)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (6 or 12 months) irrespective of the actual treatment duration.

Figure 4 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups.

Figure 4: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN Extension Study



14.3 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

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 12.

Table 12: 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 13.

Table 13: 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 “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)

- Starter Pack for treatment of deep vein thrombosis and treatment of pulmonary embolism:

NDC 50458-584-51 30-day starter blister pack containing 51 tablets: 42 tablets of 15 mg and 9 tablets of 20 mg

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.
- Advise patients with DVT and/or PE to take XARELTO 15 mg or 20 mg tablets with food at approximately the same time every day [see *Dosage and Administration (2.4)*].
- Advise patients who cannot swallow the tablet whole to crush XARELTO and combine with a small amount of applesauce followed by food [see *Dosage and Administration (2.8)*].
- For patients requiring an NG tube or gastric feeding tube, instruct the patient or caregiver to crush the XARELTO tablet and mix it with a small amount of water before administering via the tube [see *Dosage and Administration (2.8)*].
- 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 back pain, tingling, numbness (especially in the lower limbs), muscle weakness, and stool or urine incontinence. 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 healthcare 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 (5.7)*].

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

or
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen, Germany

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

MEDICATION GUIDE
XARELTO® (zah-REL-toe)
(rivaroxaban)
tablets

Read this Medication Guide before you start taking XARELTO and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about XARELTO?

- **For people taking XARELTO for atrial fibrillation:**

People with atrial fibrillation (an irregular heart beat) are at an increased risk of forming a blood clot in the heart, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body. XARELTO lowers your chance of having a stroke by helping to prevent clots from forming. If you stop taking XARELTO, you may have increased risk of forming a clot in your blood.

Do not stop taking XARELTO without talking to the doctor who prescribes it for you. Stopping XARELTO increases your risk of having a stroke.

If you have to stop taking XARELTO, your doctor may prescribe another blood thinner medicine to prevent a blood clot from forming.

- **XARELTO can cause bleeding** which can be serious, and rarely may lead to death. This is because XARELTO is a blood thinner medicine that reduces blood clotting. While you take XARELTO you are likely to bruise more easily and it may take longer for bleeding to stop.

You may have a higher risk of bleeding if you take XARELTO and take other medicines that increase your risk of bleeding, including:

- aspirin or aspirin containing products
- non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- warfarin sodium (Coumadin®, Jantoven®)
- any medicine that contains heparin
- clopidogrel (Plavix®)
- other medicines to prevent or treat blood clots

Tell your doctor if you take any of these medicines. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if your medicine is one listed above.

Call your doctor or get medical help right away if you develop any of these signs or symptoms of bleeding:

- unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time, such as:
 - nose bleeds that happen often
 - unusual bleeding from the gums
 - menstrual bleeding that is heavier than normal or vaginal bleeding

- bleeding that is severe or you cannot control
 - red, pink or brown urine
 - bright red or black stools (looks like tar)
 - cough up blood or blood clots
 - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
 - headaches, feeling dizzy or weak
 - pain, swelling, or new drainage at wound sites
- **Spinal or epidural blood clots (hematoma).** People who take a blood thinner medicine (anticoagulant) like XARELTO, and have medicine injected into their spinal and epidural area, or have a spinal puncture have a risk of forming a blood clot that can cause long-term or permanent loss of the ability to move (paralysis). Your risk of developing a spinal or epidural blood clot is higher if:
 - a thin tube called an epidural catheter is placed in your back to give you certain medicine.
 - you take NSAIDs or a medicine to prevent blood from clotting
 - you have a history of difficult or repeated epidural or spinal punctures
 - you have a history of problems with your spine or have had surgery on your spine.

If you take XARELTO and receive spinal anesthesia or have a spinal puncture, your doctor should watch you closely for symptoms of spinal or epidural blood clots. Tell your doctor right away if you have back pain, tingling, numbness, muscle weakness (especially in your legs and feet), loss of control of the bowels or bladder (incontinence).

- **XARELTO is not for patients with artificial heart valves.**

See “What are the possible side effects of XARELTO?” for more information about side effects.

What is XARELTO?

- XARELTO is a prescription medicine used to:
 - reduce the risk of stroke and blood clots in people who have a medical condition called atrial fibrillation. With atrial fibrillation, part of the heart does not beat the way it should. This can lead to the formation of blood clots, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body.
 - treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism) and reduce the risk of them occurring again.
 - reduce the risk of forming a blood clot in the legs and lungs of people who have just had hip or knee replacement surgery.

It is not known if XARELTO is safe and effective in children.

Who should not take XARELTO?

Do not take XARELTO if you:

- currently have certain types of abnormal bleeding. Talk to your doctor before taking XARELTO if you currently have unusual bleeding.
- are allergic to rivaroxaban or any of the ingredients in XARELTO. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in XARELTO.

What should I tell my doctor before taking XARELTO?

Before you take XARELTO, tell your doctor if you:

- have ever had bleeding problems
- have liver or kidney problems
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XARELTO will harm your unborn baby. Tell your doctor right away if you become pregnant while taking XARELTO. If you take XARELTO during pregnancy tell your doctor right away if you have any bleeding or symptoms of blood loss.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XARELTO passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take XARELTO or breastfeed.

Tell all of your doctors and dentists that you are taking XARELTO. They should talk to the doctor who prescribed XARELTO for you before you have any surgery, medical or dental procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Some of your other medicines may affect the way XARELTO works. Certain medicines may increase your risk of bleeding. See **“What is the most important information I should know about XARELTO?”**

Especially tell your doctor if you take:

- ketoconazole (Nizoral[®])
- itraconazole (Onmel[™], Sporanox[®])
- ritonavir (Norvir[®])
- lopinavir/ritonavir (Kaletra[®])
- indinavir (Crixivan[®])
- carbamazepine (Carbatrol[®], Equetro[®], Tegretol[®], Tegretol[®]-XR, Teril[™], Eptol[®])
- phenytoin (Dilantin-125[®], Dilantin[®])
- phenobarbital (Solfoton[™])
- rifampin (Rifater[®], Rifamate[®], Rimactane[®], Rifadin[®])
- St. John’s wort (Hypericum perforatum)

Ask your doctor if you are not sure if your medicine is one listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take XARELTO?

- Take XARELTO exactly as prescribed by your doctor.
- Do not change your dose or stop taking XARELTO unless your doctor tells you to.
- Your doctor will tell you how much XARELTO to take and when to take it.
- Your doctor may change your dose if needed.
- If you take XARELTO for:
 - **atrial fibrillation:**
 - Take XARELTO 1 time a day with your evening meal.
 - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
 - **blood clots in the veins of your legs or lungs:**
 - Take XARELTO once or twice a day as prescribed by your doctor.
 - Take XARELTO with food at the same time each day.
 - If you miss a dose of XARELTO:
 - **and take XARELTO 2 times a day:** Take XARELTO as soon as you remember on the same day. You may take 2 doses at the same time to make up for the missed dose. Take your next dose at your regularly scheduled time.
 - **and take XARELTO 1 time a day:** Take XARELTO as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
 - **hip or knee replacement surgery:**
 - Take XARELTO 1 time a day with or without food.
 - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- If you have difficulty swallowing the tablet whole, talk to your doctor about other ways to take XARELTO.
- Your doctor will decide how long you should take XARELTO. Do not stop taking XARELTO without talking with your doctor first.
- Your doctor may stop XARELTO for a short time before any surgery, medical or dental procedure. Your doctor will tell you when to start taking XARELTO again after your surgery or procedure.

- Do not run out of XARELTO. Refill your prescription of XARELTO before you run out. When leaving the hospital following a hip or knee replacement, be sure that you will have XARELTO available to avoid missing any doses.
- If you take too much XARELTO, go to the nearest hospital emergency room or call your doctor right away.

What are the possible side effects of XARELTO?

- **See “What is the most important information I should know about XARELTO?”**

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store XARELTO?

- Store XARELTO at room temperature between 68°F to 77°F (20° to 25° C).

Keep XARELTO and all medicines out of the reach of children.

General information about XARELTO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XARELTO for a condition for which it was not prescribed. Do not give XARELTO to other people, even if they have the same condition. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about XARELTO. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about XARELTO that is written for health professionals.

For more information call 1-800-526-7736 or go to www.XARELTO-US.com.

What are the ingredients in XARELTO?

Active ingredient: rivaroxaban

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 10 mg tablets is Opadry® Pink and contains: ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 15 mg tablets is Opadry® Red and contains: ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 20 mg tablets is Opadry® II Dark Red and contains: ferric oxide red, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Finished Product Manufactured by:
Janssen Ortho, LLC
Gurabo, PR 00778

or

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen, Germany

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

Revised: August 2014

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

Trademarks are property of their respective owners.

XARELTO®フィルムコーティング錠
10mg、15mg 及び 20mg

米国添付文書

2014年9月 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： (A) 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

及び、(B) 脊髄/硬膜外血腫

(A) 本剤の投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期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又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量 (2.2、2.6)」、「警告及び使用上の注意 (5.1)」及び「臨床試験 (14.1)」の項参照）。

(B) 脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎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。抗凝固療法を実施中又は実施する必要がある患者に対して、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)	2014 年 3 月
用法及び用量 (2.5)	2014 年 1 月
警告及び使用上の注意 (5.2、5.6、5.9)	2014 年 1 月
警告及び使用上の注意 (5.3)	2014 年 3 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塞栓症の発症リスクの低減（「効能又は効果 (1.1)」の項参照）

- 深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) の治療及び再発リスクの低減（「効能又は効果 (1.2、1.3、1.4)」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 (1.5)」の項参照）

用法及び用量

- 本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は食後に投与する。10mg 錠は食事の有無に関わらず投与できる（「用法及び用量 (2.1)」の項参照）。
- 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 (2.3)」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 (2.3)」の項参照）。
- DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減：急性 DVT 又は PE に対する初期治療期 21 日間は、本剤 15mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。初期治療期後の継続治療並びに長期にわたる DVT 及び PE の再発リスクの低減には、本剤 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量 (2.4)」の項参照）。
- 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制：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。

剤型及び含量

錠剤： 10mg、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。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 (5.7)」の項参照）。
- 人工心臓置換術施行患者：
本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意 (5.8)」の項参照）。

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）。
- 他の抗凝固剤：併用を避けること（「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：投与を避けるか、 CL_{CR} に基づいた用量調節を行うこと（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。
- 肝障害：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）。

「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：2014年9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) の治療
 - 1.3 肺塞栓症 (PE) の治療
 - 1.4 深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) の再発リスクの低減
 - 1.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症 (DVT) の発症抑制
- 2 用法及び用量**
 - 2.1 食事の影響に関する重要情報
 - 2.2 他の抗凝固薬との切り替え
 - 2.3 非弁膜症性心房細動 (NVAF)
 - 2.4 深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) の治療及び再発リスクの低減
 - 2.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制
 - 2.6 手術及び侵襲的処置に関する投与の中断
 - 2.7 飲み忘れ
 - 2.8 投与方法のオプション
- 3 剤型及び含量**
- 4 禁忌**
- 5 警告及び使用上の注意**
 - 5.1 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
 - 5.2 出血リスク
 - 5.3 脊髄/硬膜外麻酔又は穿刺
 - 5.4 腎障害のある患者における使用
 - 5.5 肝障害のある患者に対する使用
 - 5.6 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
 - 5.7 妊娠に関連する出血リスク
 - 5.8 人工心臓置換術施行患者
 - 5.9 血行動態が不安定な肺塞栓症 (PE) 患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者
- 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、NSAIDs 及びアスピリン
 - 7.4 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 及び PE の治療及び再発リスクの低減
 - 14.3 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制
- 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： (A) 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
(B) 脊髄/硬膜外血腫

A. 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、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又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.6）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

B. 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
- 本剤の投与と脳脊髄幹麻酔の実施時期について至適な間隔は明らかでない

（「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）。

1.2 深部静脈血栓症（DVT）の治療

本剤は「深部静脈血栓症（DVT）の治療」の効能・効果を有する。

1.3 肺塞栓症（PE）の治療

本剤は「肺塞栓症（PE）の治療」の効能・効果を有する。

1.4 深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減

本剤は「深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症（PE）発症後6ヵ月間の治療後におけるDVT及びPEの再発リスクの低減」の効能・効果を有する。

1.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制

本剤は「股関節置換術又は膝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

効能・効果	用法・用量
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（2.3）	CL _{CR} >50mL/min： 20mg 1日1回、夕食後投与 CL _{CR} 15～50mL/min： 15mg 1日1回、夕食後投与
深部静脈血栓症（DVT）の治療（2.4） 肺塞栓症（PE）の治療（2.4）	初期21日間は、15mg 1日2回、食後投与 21日間投与後の継続治療には、20mg 1日1回、食後投与
深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減（2.4）	20mg 1日1回、食後投与
股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制（2.5）	股関節置換術：10mg 1日1回、35日間投与 膝関節置換術：10mg 1日1回、12日間投与

2.1 食事の影響に関する重要情報

本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は食後に投与する。一方、10mg 錠については、服用に際して、食事の有無を問わない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。非弁膜症性心房細動患者における本剤の有効性を検討した臨床試験では、本剤は夕食後に投与された。

2.2 他の抗凝固薬との切り替え

ワルファリンからの切り替え

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。

ワルファリンへの切り替え

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への切り替え

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、次回の本剤投与が予定された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）。

ワルファリン以外の抗凝固剤からの切り替え

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、回りの夕刻投与が予定された時間の 0~2 時間前に本剤の投与を開始し、それら薬剤の投与を中止すること。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。

2.3 非弁膜症性心房細動 (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 回夕食後に経口投与する。 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、夕食後に経口投与する。（「特殊集団における使用 (8.7)」の項参照）。

2.4 深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) の治療及び再発リスクの低減

急性 DVT 又は PE に対する初期治療期 21 日間においては、推奨用量として本剤 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。初期治療期後は、推奨用量として本剤 20mg を 1 日 1 回、毎日ほぼ同時刻に、食後に経口投与する。DVT 及び PE の再発リスク低減を目的とする場合は、推奨用量として本剤 20mg を 1 日 1 回、毎日ほぼ同時刻に、食後に経口投与する（「臨床試験 (14.2)」の項参照）。

2.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

推奨用量として本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。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（「用法及び用量（2.6）」の項参照）。

- 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。

2.6 手術及び侵襲的処置に関する投与の中断

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（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。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、本剤の治療効果の発現が速やかであることに留意した上で、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（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。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。

2.7 飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合、以下に示すとおり、同日中に、直ちに服用させること。

- 15mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：1 日あたり 30mg の用量を維持できるように、直ちに本剤を服用させること。この場合に限り、一度に 15mg 錠を 2 錠服用させてもよい。翌日から、通常用量として推奨される 15mg 1 日 2 回の服用を継続させること。
- 20mg、15mg 又は 10mg 1 日 1 回の投与を受ける患者：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。

2.8 投与方法のオプション

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、applesauce と混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること（「用法及び用量（2.1、2.3、2.4）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による投与：粉砕した本剤 15mg 又は 20mg を 50mL の水に懸濁し、NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。本剤の吸収は、薬剤が放出される部位に依存し、胃より遠位側で投与した場合、曝露量が低下することがあるので、そのような投与は控えること。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

粉砕した本剤 15mg 又は 20mg は、水及び applesauce 中で 4 時間まで安定である。粉砕した本剤を水に懸濁し、ポリ塩化ビニル製及びシリコン製の NG チューブへの吸着性を調べた *in vitro* 試験では、リバーロキサバンの吸着性は認められていない。

3 剤型及び含量

- Xarelto®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。
- Xarelto®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。
- Xarelto®20mg 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（アナフィラキシー反応等）の既往歴のある患者（「副作用（6.2）」の項参照）

5 警告及び使用上の注意

5.1 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

適切な他の抗凝固療法が行われない場合は、本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、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又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.6）」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、速やかに評価し、血液交換の必要性を考慮すること。病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。20～45 歳の健康成人における本剤の消失半減期は 5～9 時間である。

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（NSAIDs））との併用により、出血の危険性が增大する（「相互作用（7.3）」の項参照）。

P-糖たん白（P-gp）及びチトクローム P450 3A4（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、出血の危険性が增大する（「相互作用（7.1）」の項参照）。

抗凝固作用の中和

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る。健康成人において、濃縮プロトロンビン複合体（PCC）投与による、プロトロンビン時間延長の部分的抑制が認められている。濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、組換え第VIIa 因子（rFVIIa）等、他の凝血促進剤の投与は評価されていない。

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（「警告（Boxed Warning）」の項参照）。

脊椎・硬膜外麻酔／鎮痛療法又は脊椎穿刺を本剤と併用した場合の出血リスクを抑えるためには、本剤の薬物動態を考慮し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤の抗凝固作用が低下する時間帯に硬膜外カテーテルの留置又は抜去もしくは腰椎穿刺を行うこと。しかしながら、各患者で抗凝固作用が十分に減弱する時間帯は明らかでない。

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。

脊椎・硬膜外麻酔／鎮痛療法又は腰椎穿刺の実施下で抗凝固療法を行う場合は、正中背部痛、感覚・運動障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感等）、腸又は膀胱の機能障害の徴候及び症状の有無について観察を頻回に行うこと。これらの徴候又は症状が認められた場合には、速やかに医師に連絡するように指導すること。脊髄血腫を疑う徴候又は症状が認められた場合に

は、速やかに診断を行い、脊髄減圧術の考慮を含む処置を行うこと。なお、脊髄減圧術を行っても、神経学的後遺症が抑制又は緩和されないことがある。

5.4 腎障害のある患者における使用

非弁膜症性心房細動

$CL_{CR} < 15\text{mL/min}$ の患者では本剤の曝露量が増加するので、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。腎機能の低下が起こ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）。

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発リスクの低減

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（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

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）。

5.5 肝障害のある患者に対する使用

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では、本剤の曝露量が増加し、出血リスクが増大するおそれがあるので、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）。

5.6 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、コニバプタン等）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）。

5.7 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。

5.8 人工心臓弁置換術施行患者

人工心臓弁置換術施行患者において本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤の使用は推奨されない。

5.9 血行動態が不安定な肺塞栓症（PE）患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者

血行動態が不安定な PE 患者、及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者に対するヘパリンの代替療法としての本剤の使用は推奨されない。

6 副作用

以下の副作用については、それぞれ本添付文書中の他のセクションにおいても説明する。

- 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（「警告（Boxed Warning）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）
- 出血リスク（「警告及び使用上の注意（5.2、5.4、5.5、5.6、5.7）」の項参照）
- 脊髄/硬膜外血腫（「警告（Boxed Warning）」及び「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）

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、16,326 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 15mg 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）。4,728 例の被験者は、DVT 又は PE に対する治療効果を検討した EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の被験者であり、本剤 15mg の 1 日 2 回 3 週間経口投

与の後に 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた患者、もしくは、DVT 及び PE の再発リスク低減効果を検討するために本剤 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた EINSTEIN-Extension 試験の患者であった。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における DVT の発症に対する抑制効果を検討した 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
致死的出血	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「致死的出血」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 及び PE の治療及び再発リスクの低減

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおいて、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 1.7%、エノキサパリン/ビタミン K 拮抗剤 (VKA) 群で 1.5%であった。平均投与期間は、本剤群で 208 日、エノキサパリン/VKA 群で 204 日であった。

表 2 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける重大な出血事象の発現例数を示す。

表 2 EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto [†] N=4, 130 n (%)	エノキサパリン/VKA [†] N=4, 116 n (%)
重大な出血事象	40 (1.0)	72 (1.7)
致死性出血	3 (<0.1)	8 (0.2)
頭蓋内出血	2 (<0.1)	4 (<0.1)
重要な臓器の非致死性出血	10 (0.2)	29 (0.7)
頭蓋内出血 [‡]	3 (<0.1)	10 (0.2)
後腹腔出血 [‡]	1 (<0.1)	8 (0.2)
眼内出血 [‡]	3 (<0.1)	2 (<0.1)
関節内出血 [‡]	0	4 (<0.1)
重要な臓器以外の非致死性出血 [§]	27 (0.7)	37 (0.9)
2g/dL 以上のヘモグロビン減少	28 (0.7)	42 (1.0)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血	18 (0.4)	25 (0.6)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	357 (8.6)	357 (8.7)
全出血事象	1, 169 (28.3)	1, 153 (28.0)

* 無作為割り付けから最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。

† EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における検討用法・用量：

本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5 (範囲：2.0~3.0) として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

‡ いずれかの群で、治験薬投与下での発現を最低 2 例認めた「重大な出血事象」

§ 「致死性出血」又は「重要な臓器の非致死性出血」のいずれにも該当しないが、「2g/dL 以上のヘモグロビン減少」又は「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」のいずれかに該当する「重大な出血事象」

EINSTEIN-Extension 試験

EINSTEIN-Extension 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 1.8%、プラセボ群で 0.2%であった。平均投与期間は、本剤群及びプラセボ群ともに 190 日であった。

表 3 に、EINSTEIN-Extension 試験のにおける出血事象の発現例数を示す。

表 3 EINSTEIN-Extension 試験における出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto 20 mg [†] N=598 n (%)	プラセボ [†] N=590 n (%)
重大な出血事象 [‡]	4 (0.7)	0
2g/dL 以上のヘモグロビン減少	4 (0.7)	0
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血	2 (0.3)	0
消化管出血	3 (0.5)	0
月経過多	1 (0.2)	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	32 (5.4)	7 (1.2)
全出血事象	104 (17.4)	63 (10.7)

* 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。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。

† 本剤群では、20 mg 1 日 1 回投与が行われた。プラセボ群では、Xarelto のプラセボ錠が 1 日 1 回投与された。

‡ 「致命的出血」又は「重要な臓器の出血」は認められなかった。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

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。

表 4 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 4 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 (%)	N=4, 524 n (%)
重大な出血事象	14 (0.3)	9 (0.2)
致死性出血	1 (<0.1)	0
重要な臓器の出血	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 (%)	N=3, 298 n (%)
重大な出血事象	7 (0.2)	3 (0.1)
致死性出血	1 (<0.1)	0
重要な臓器の出血	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 (%)	N=1, 226 n (%)
重大な出血事象	7 (0.6)	6 (0.5)
致死性出血	0	0
重要な臓器の出血	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 5 に、EINSTEIN-Extension 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 5 EINSTEIN-Extension 試験で報告された副作用* (Xarelto 群の発現頻度 : 1%以上)

器官別大分類 基本語	Xarelto N=598 n (%)	プラセボ N=590 n (%)
胃腸障害		
上腹部痛	10 (1.7)	1 (0.2)
消化不良	8 (1.3)	4 (0.7)
歯痛	6 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	6 (1.0)	3 (0.5)
感染症および寄生虫		
副鼻腔炎	7 (1.2)	3 (0.5)
尿路感染	7 (1.2)	3 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	22 (3.7)	7 (1.2)
変形性関節症	10 (1.7)	5 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	6 (1.0)	2 (0.3)

* 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副作用のうち、本剤群のプラセボ群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。発現頻度は、事象の発現イベント数でなく、事象発現を経験した症例の数に基づく。同一の症例が複数回の副作用を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。同じ症例が、別のカテゴリーで集計されていることがある。

表 6 に、RECORD 1~RECORD 3 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 6 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)

器官別大分類 基本語	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副作用。

† 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、血管性浮腫
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 (ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン、エリスロマイシン及びフルコナゾール) 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、プロトンビン時間 (PT) 延長] の増強が認められている。曝露量増加の大きさは 30~160% である。リバーロキサバンの曝露量増加が有意である場合、出血リスクが増大するおそれがある (「臨床薬理 (12.3)」の項参照)。

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リスクを増大させないことが示唆されている。P-gp 及び CYP3A4 の両者に対する阻害剤であっても、これらの薬剤と本剤の併用については、注意は不要である。

CYP3A4 を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤との併用を避けること (「警告及び使用上の注意 (5.6)」の項参照)。

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、リファンピシン及びフェニトイン等、CYP3A4 を強力に誘導し P-gp も誘導する薬剤と本剤を併用した際、リバーロキサバンの曝露量が最大 50% 減少し、薬力学的効果の減弱も認められている。曝露量の減少により、リバーロキサバンの有効性が低下するおそれがある (「臨床薬理 (12.3)」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 (「警告及び使用上の注意 (5.6)」の項参照)。

7.3 抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

エノキサパリンと本剤をそれぞれ単回で併用投与した際、抗第 Xa 因子活性の相加的な増加が認められた。ワルファリンと本剤をそれぞれ単回で併用投与した際には、第 Xa 因子阻害及びプロトンビン時間 (PT) に相加的な影響が認められた。リバーロキサバンの有効性を検討した臨床試験において、アスピリンの併用は、「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。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リスクが増大するおそれがある。血小板凝集抑制作用を有するクロピドグレルと本剤

を併用投与した際、出血時間の延長を示す症例が認められた（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

本剤と他の抗凝固剤との併用は、出血リスクが増大するので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外では、避けること。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）。

7.4 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

エリスロマイシン併用時の薬物動態の検討から、腎障害患者において、P-gp を阻害し CYP3A4 も中等度に阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、dronedarone 及びエリスロマイシン等）と本剤を併用投与した場合に、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増加することが示唆された。曝露量の有意な増加により、出血リスクが増大するおそれがある。

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）〕（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

腎障害患者（ CL_{CR} 15～80mL/min）に対しては、P-gp を阻害し CYP3A4 も中等度に阻害する薬剤と本剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに行うこと（「臨床薬理（12.3）」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、妊娠と関連する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（5.7）」の項参照）。

動物試験において、リバーロキサバンの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（最高推奨用量の 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（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 試験では、65 歳以上の被験者は約 77%、75 歳を超える被験者は約 38% であり、EINSTEIN-DVT 試験、EINSTEIN-PE 試験及び EINSTEIN-Extension 試験では、65 歳以上の被験者は約 37%、75 歳を超える被験者は約 16% 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発現率はいずれも高かったが、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

腎障害患者における本剤の薬物動態を検討した試験で、腎機能が正常な被験者と比較して、約44～64%の曝露量増加、及び薬力学的効果の増強が認められている（「臨床薬理（12.3）」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、これより腎機能が良い被験者には本剤 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（2.3）」の項参照）。

DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減

EINSTEIN プログラムの各試験においては、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外されている。CL_{CR} 30mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 1～RECORD 3 試験の併合解析より、CL_{CR} 30～50mL/min の患者では出血リスクの増大は認められなかった一方、VTE の増加が示唆された。CL_{CR} 30～50mL/min の患者では、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。CL_{CR} 30mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

8.8 肝障害

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）における本剤の薬物動態を検討した試験で、肝機能が正常な被験者と比較して、127%の曝露量増加が認められている。

重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）における安全性と薬物動態の検討は行われていない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

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。

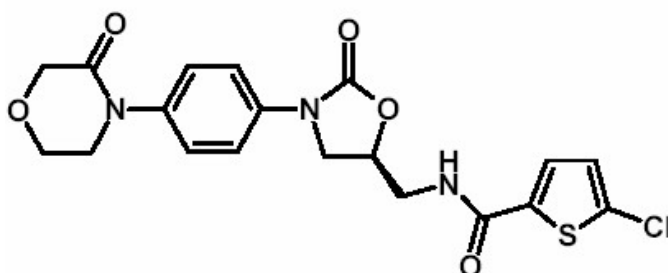
10 過量投与

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。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。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。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（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。血漿製品に使用により、凝固能に関する臨床検査パラメータが、部分的に回復することがある。

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-ホルホリニル)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C₁₉H₁₈ClN₃O₅S、分子量は435.89であり、化学構造式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、選択的な第Xa因子阻害剤であり、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。リバーロキサバンは、遊離型第Xa因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害する。血小板凝集への直接的な影響はないが、リバーロキサバンの第Xa因子に対する阻害作用によりトロンビン産生が減少し、間接的にトロンビン誘発性の血小板凝集が阻害される。

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因子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。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、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150mg1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40mg1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。胃より遠位側への投与は、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。

健康被験者44例を対象とした試験において、本剤20mg錠を粉砕し、applesauceとともに経口投与した際の平均AUC及び C_{max} は、錠剤をそのまま経口投与した際と同程度であった。一方、粉砕した本剤20mg錠を水に懸濁して経鼻胃管を通じて投与し、その後流動食を摂取させた際で

は、錠剤をそのまま経口投与した際と比べて、平均 AUC は同程度であったが、 C_{max} は 18%低かった。

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。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

[^{14}C] リバーロキサバン経口投与後において、投与量の約 51%が不活性代謝物として尿中 (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

本剤の経口投与時においては、吸収量の約 1/3 が未変化体のまま尿中に排泄され、残りの 2/3 が不活性代謝物として尿中又は糞中に排泄される。 [^{14}C] リバーロキサバンを用いた第 I 相試験では、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、主に尿細管から排泄されたものであるが、糸球体ろ過を介した排泄も割合は小さいものの認められている (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。

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 7）。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 7 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		CL _{CR} (mL/min)		
		50～79 N=8	30～49 N=8	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

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 8）。重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）における安全性と薬物動態の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 8 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

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。

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、出血リスクが増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、本剤単回投与時のリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 40% 及び 30% 増加した。

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。

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 PT に相加的な影響が認められた。

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リスクが増大するおそれがある。

クロピドグレル

クロピドグレル（初回量 300mg、維持量 75mg/日）と本剤 15mg（単回投与）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。

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

軽度腎障害 (CL_{CR} 50~79mL/min) 又は中等度腎障害 (CL_{CR} 30~49mL/min) の患者を対象とした薬物相互作用試験で、エリスロマイシン（P-gp を阻害し CYP3A4 も中等度に阻害する薬剤）を反復投与した上で、本剤が単回投与された。エリスロマイシン併用下で本剤が投与された軽度腎障害患者及び中等度腎障害患者では、エリスロマイシン非併用下で本剤のみが投与された腎

機能正常被験者 ($CL_{CR} > 80\text{mL/min}$) と比較して、リバーロキサバンの AUC_{inf} はそれぞれ 76% 及び 99%、 C_{max} はそれぞれ 56% 及び 64% 増加した。同様の傾向は、薬力学的効果にも認められた。

CYP3A4 及び/又は輸送体たん白に対する基質となる薬剤

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 [チャイニーズハムスター由来肺細胞 (V79)] 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、国際共同、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。

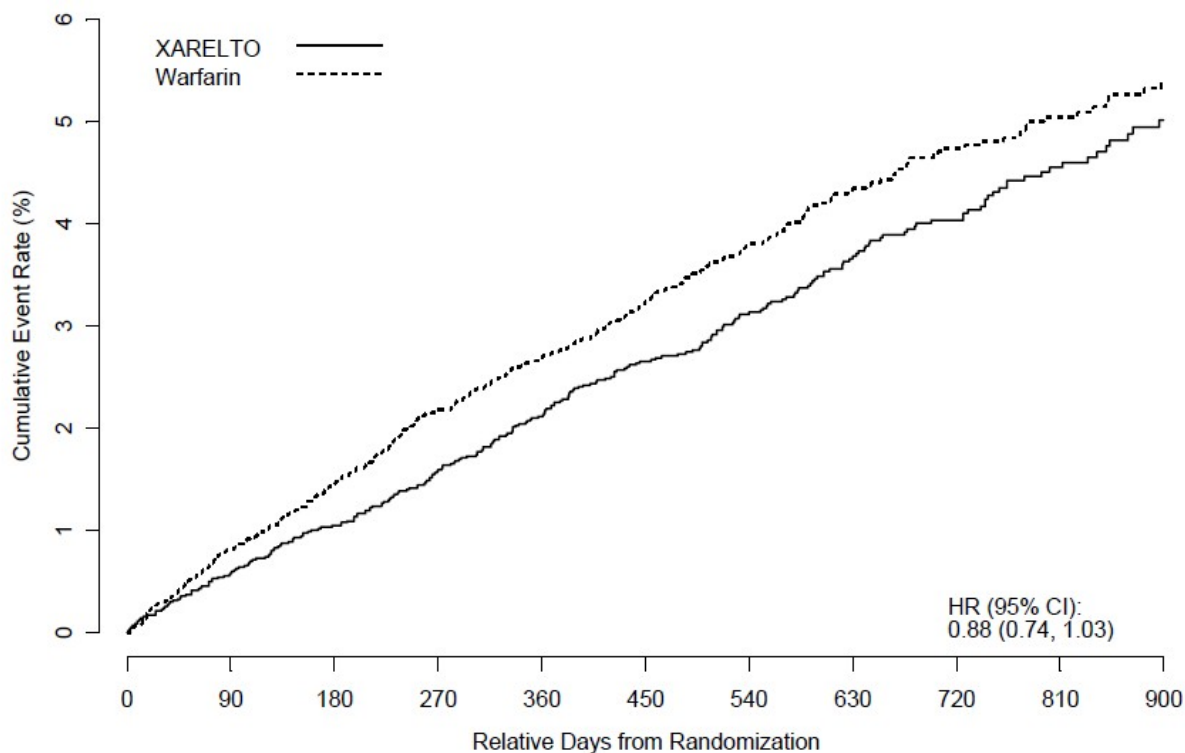
有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を表 9 に示す。

表 9 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
	N=7,081 n (%)	発現率 (/100 患者年)	N=7,090 n (%)	発現率 (/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
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 及び PE の治療及び再発リスクの低減

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

DVT 及び PE の治療及び再発リスクの低減に関しては、国際共同、非盲検、非劣性検証試験である EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験で検討が行われ、本剤（初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回食後に投与、その後は 20mg 1 日 1 回食後に投与）がエノキサパリン/VKA（初期は最低 5 日間、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回との併用下で VKA を投与し、INR が目標範囲の 2.0～3.0 に達した後は VKA のみを継続投与）と比較された。塞栓摘除術の施行、下大静脈フィルター挿入又は血栓溶解剤を必要とした患者、並びに CL_{CR} 30mL/min 未満、臨床的に問題となる肝障害、又は活動性出血の患者は、これら試験の対象から除外された。治験薬の予定投与期間は、無作為割り付け時における治験担当医師の判断に基づき、3、6 又は 12 ヶ月間のいずれかとされた。

合計 8,281 例の被験者が 2 試験（EINSTEIN-DVT 試験：3,449 例、EINSTEIN-PE 試験：4,832 例）に組み入れられた。治験薬投与期間（平均値）は本剤群 208 日、エノキサパリン/VKA 群 204 日であった。被験者の平均年齢は約 57 歳であり、男性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち白人が 70%、アジア人が 9%を占め、黒人の割合は約 3%であった。EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における本剤群の被験者のうち、約 73%及び 92%は非経口抗凝固薬を用いる初期治療を 2 日間（中央値）受けており、エノキサパリン/VKA 群の被験者は 8 日間（中央値）受けていた。各群ともに約 12%の被験者が、治験薬投与下でアスピリンの併用投与を受けていた。エノキサパリン/VKA 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）内に入っていた未調整 TTR は、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において、それぞれ平均で 58%及び 60%であり、試験開始後の最初の 1 ヶ月間ではこれより低値であった。

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験では、49%の被験者がベースライン時に特発性の DVT 又は PE を発症していた。この他の DVT/PE に対する危険因子としては、DVT/PE の既往を 19%、術後又は受傷後日の浅い手術又は外傷を 18%、活動性の制限を 16%、エストロゲン含有製剤の使用を 8%、血栓性素因を 6%、進行癌を 5%の被験者が有していた。

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT 又は致命的/非致命的 PE 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 [EINSTEIN-DVT 試験のハザード比：0.68（95%信頼区間：0.44～1.04）、EINSTEIN-PE 試験のハザード比：1.12（95%信頼区間：0.75～1.68）]。各試験における非劣性の許容限界値は、ハザード比 2.0 とされた。

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に関する成績を表 10 に示す。

表 10 EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における有効性主要評価項目に関する成績 (intent-to-treat 解析対象集団)

評価項目	Xarelto 20mg [†]	エノキサパリン/VKA [†]	Xarelto vs エノキサパリン/VKA ハザード比 (95%信頼区間)
EINSTEIN-DVT 試験	N=1, 731	N=1, 718	
	n (%)	n (%)	
有効性主要評価項目*	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44~1.04)
死亡 (PE によるもの)	1 (<0.1)	0	
死亡 (PE による可能性を否定 できないもの)	3 (0.2)	6 (0.3)	
症候性 PE 及び DVT	1 (<0.1)	0	
症候性 PE	20 (1.2)	18 (1.0)	
症候性 DVT	14 (0.8)	28 (1.6)	
EINSTEIN-PE 試験	N=2, 419	N=2, 413	
	n (%)	n (%)	
有効性主要評価項目*	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75~1.68)
死亡 (PE によるもの)	3 (0.1)	1 (<0.1)	
死亡 (PE による可能性を否定 できないもの)	8 (0.3)	6 (0.2)	
症候性 PE 及び DVT	0	2 (<0.1)	
症候性 PE	23 (1.0)	20 (0.8)	
症候性 DVT	18 (0.7)	17 (0.7)	

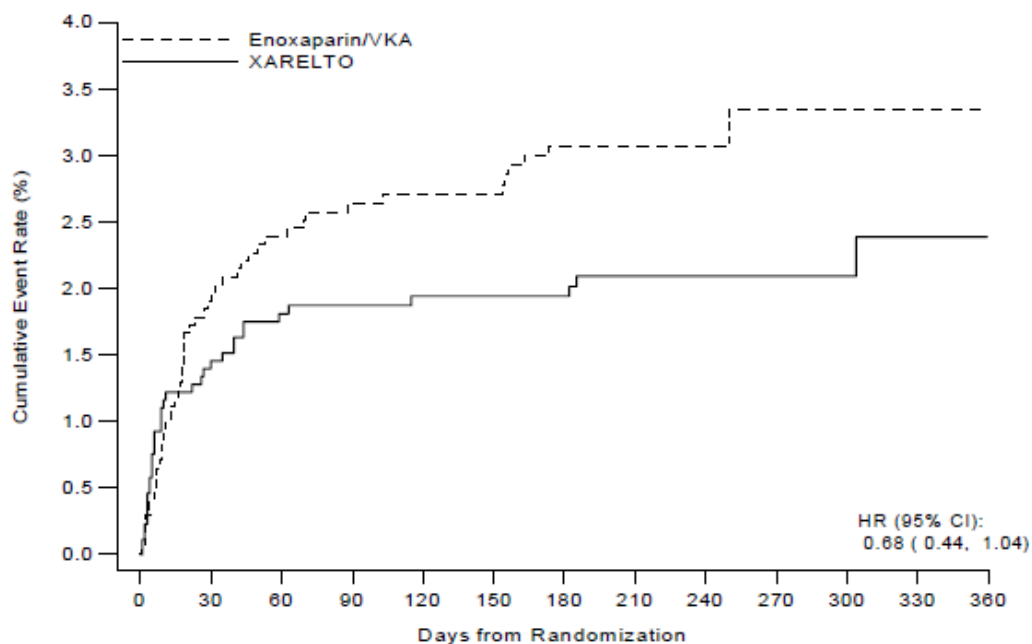
* 有効性主要解析は、実際の治験薬投与期間に関わらず、無作為割り付けから治験薬投与期間 (3、6 又は 12 ヶ月間) 終了までに確認されたすべてのイベントを対象とした。同一の症例が複数回のイベント発現を経験したことがあるが、当該症例は複数の構成要素の集計に含められた。

† EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における検討用法・用量：

本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5 (範囲：2.0~3.0) として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症

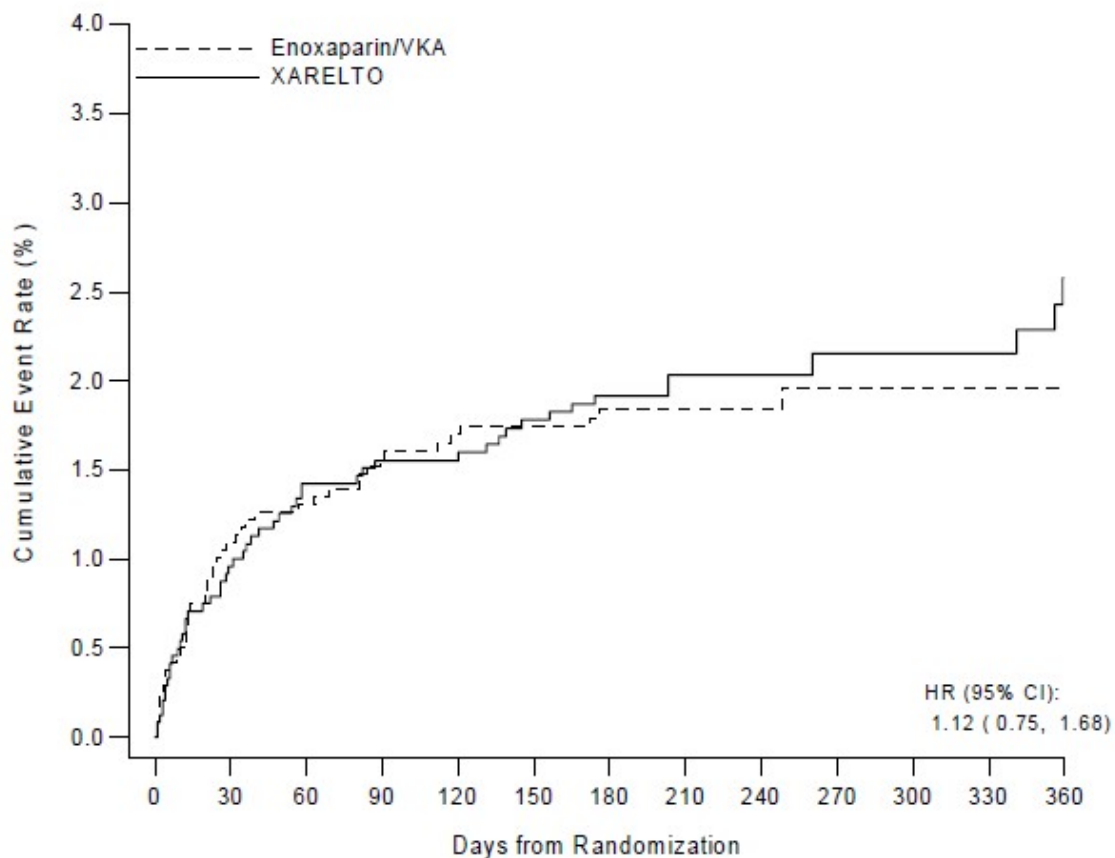
図 2 及び図 3 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の 2 群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。



Number of Patients at Risk

Enoxaparin/VKA (N= 1718)	1616	1581	1565	1368	1358	1301	380	362	342	325	297	264
XARELTO (N= 1731)	1668	1648	1635	1424	1412	1369	400	389	364	345	309	286

図 2 再発性 DVT、非致命的 PE 又は致命的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間 (EINSTEIN-DVT 試験、intent-to-treat 解析対象集団)



Number of Patients at Risk

Enoxaparin/VKA (N= 2413)	2316	2295	2280	2155	2146	2113	835	787	773	746	722	675
XARELTO (N= 2419)	2350	2321	2311	2180	2167	2133	837	794	785	757	725	672

図 3 再発性 DVT、非致命的 PE 又は致命的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間 (EINSTEIN-PE 試験、intent-to-treat 解析対象集団)

EINSTEIN-Extension 試験

DVT 及び PE の再発リスクの低減に関しては、国際共同、二重盲検、優越性検証試験である EINSTEIN-Extension 試験において、DVT 又は PE のイベント発症後 6~14 ヶ月間の治療を終えた患者を対象に検討が行われ、本剤 (20mg 1 日 1 回食後に投与) がプラセボと比較された。治験薬の予定投与期間は、無作為割り付け時における治験担当医師の判断に基づき、6 又は 12 ヶ月間のいずれかとされた。

EINSTEIN-Extension 試験における総割り付け症例数は 1,196 例であり、本剤群及びプラセボ群の治験薬投与期間は平均値で 190 日であった。被験者の平均年齢は約 58 歳であり、男性被験者の割合は 58%であった。全被験者のうち白人が 78%、アジア人が 9%を占め、黒人の割合は約 2%であった。各群ともに約 12%の被験者が、治験薬投与下でアスピリンの併用投与を受けて

いた。EINSTEIN-Extension 試験の被験者における index イベントは、PE を伴わない近位 DVT が約 60%、症候性 DVT を伴わない PE が 29%であり、約 59%の被験者の DVT 又は PE は特発性であった。この他の DVT/PE に対する危険因子としては、DVT/PE の既往を 16%、活動性の制限を 14%、血栓性素因を 8%、進行癌を 5%の被験者が有していた。

EINSTEIN-Extension 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT 又は致命的/非致命的 PE の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のプラセボに対する優越性が検証された〔ハザード比：0.18（95%信頼区間：0.09～0.39）〕。

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に関する成績を表 11 に示す。

表 11 EINSTEIN-Extension 試験における有効性主要評価項目に関する成績（intent-to-treat 解析対象集団）

評価項目	Xarelto 20mg N=602 n (%)	プラセボ N=594 n (%)	Xarelto vs プラセボ ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目*	8 (1.3)	42 (7.1)	0.18 (0.09～0.39) p 値 ≤ 0.0001
死亡 (PE によるもの)	0	1 (0.2)	
死亡 (PE による可能性を否定できないもの)	1 (0.2)	0	
症候性 PE	2 (0.3)	13 (2.2)	
症候性 DVT	5 (0.8)	31 (5.2)	

* 有効性主要解析は、実際の治験薬投与期間に関わらず、無作為割り付けから治験薬投与期間（6 又は 12 ヶ月間）終了までに確認されたすべてのイベントを対象とした。

PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症

図 4 に、EINSTEIN-Extension 試験の 2 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。

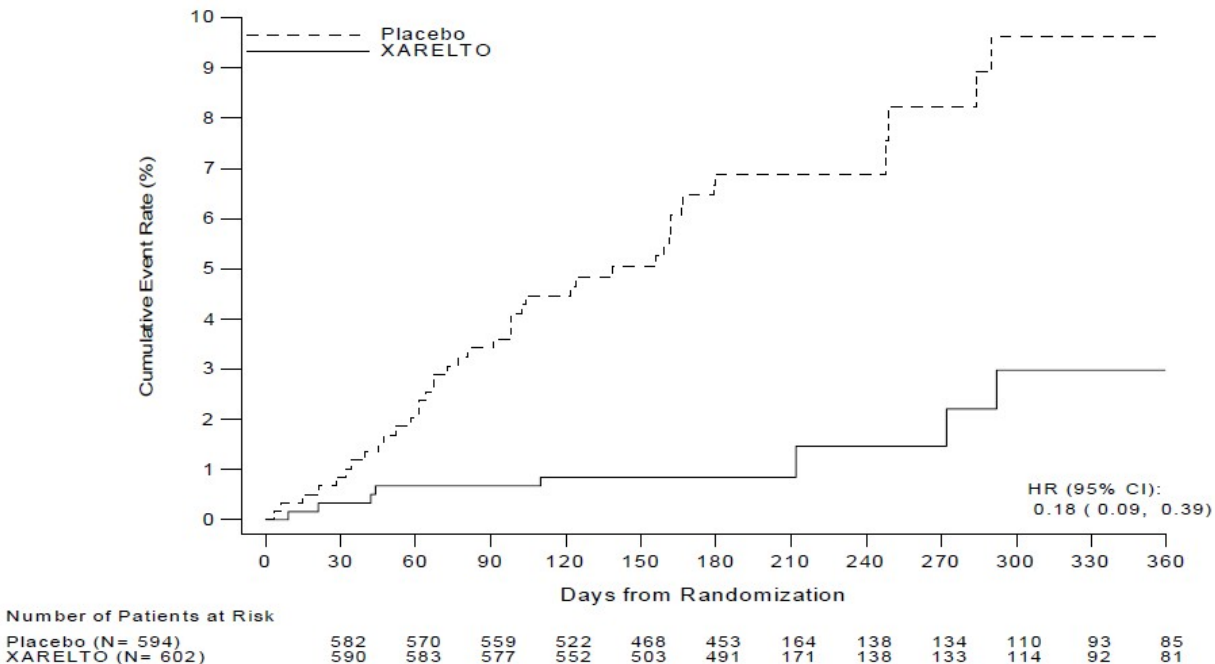


図 4 再発性 DVT、非致命的 PE 又は致命的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間 (EINSTEIN-Extension 試験、intent-to-treat 解析対象集団)

14.3 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

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、臨床的に問題となる肝疾患 (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継続して経口投与された。RECORD 1 及び RECORD 2 試験における有効性の成績を、表 12 に示す。

表 12 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、臨床的に問題となる肝疾患 (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 13 に示す。

表 13 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%)	
非致命的 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、非致命的 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）

- 20mg 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)

- DVT 治療及び PE 治療用スターターパック：

NDC 50458-584-51	30 日間スターターパック (15mg 錠：42 錠、20mg 錠：9 錠、合計 51 錠入りブリスター包装)
------------------	---

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)。

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。
- DVT 又は PE の患者には、本剤 15mg 錠又は 20mg 錠を、毎日ほぼ同時刻に、食後に服用するよう、指導すること (「用法及び用量 (2.4)」の項参照)。
- 錠剤をそのまま嚥下できない患者には、本剤を粉砕し、少量の applesauce と混ぜて服用するよう、指導すること (「用法及び用量 (2.8)」の項参照)。
- 経鼻胃管又は胃瘻を必要とする患者には、患者本人又は介護者に対して、経管投与前に本剤を粉砕し、少量の水と混ぜて服用するよう、指導すること (「用法及び用量 (2.8)」の項参照)。
- 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、背部痛、錯感覚、感覚鈍麻 (特に下肢における症状) 及び筋力低

下、便又は尿失禁等、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（Boxed Warning）」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）。
- 妊娠中の患者が本剤服用中に出血又は失血の徴候を認めた場合には、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（5.7）」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
又は、Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen, Germany

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, DVT treatment, PE treatment)

15 mg film-coated tablets

20 mg film-coated tablets

Version 

 dated:  20

  
--

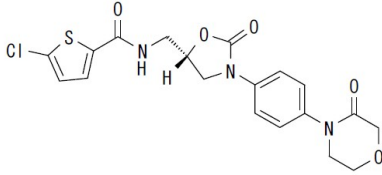
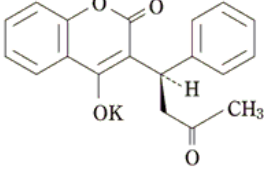


1.7 同種同効品一覧表

リバーロキサバンに関して、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うに際して、同種同効品を以下の理由により選択し、表 1.7- 1～表 1.7- 5 にまとめた。

- 日局ワルファリンカリウム： リバーロキサバンと同様に抗凝固作用を有し、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に使用可能な効能・効果が承認されている。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）及び国外第Ⅱ相～第Ⅲ相試験（試験 11223、試験 11528、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、対照薬にワルファリンが用いられた。
- 日局ヘパリンナトリウム： リバーロキサバンと同様に抗凝固作用を有し、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に使用可能な効能・効果が承認されている。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）及び国外第Ⅱ相試験（試験 11528）では、対照群において最初の最低 5 日間、未分画ヘパリンが投与された。
- エノキサパリンナトリウム： リバーロキサバンと同様に抗凝固作用を有する。国外第Ⅱ相～第Ⅲ相試験（試験 11223、試験 11528、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、対照群において最初の最低 5 日間エノキサパリンが投与された。
- フォンダパリヌクスナトリウム： リバーロキサバンと同様に第Ⅹa 因子を阻害し、抗凝固作用を有する。国内で「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」の効能・効果に対して承認されている。
- モンテプラゼ： 国内で「不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解」の効能・効果に対して承認されており、肺塞栓症の急性期治療に用いられる。
- アピキサバン： リバーロキサバンと同様に第Ⅹa 因子を阻害し、経口抗凝固薬である。
- エドキサバントシル酸塩水和物： リバーロキサバンと同様に第Ⅹa 因子を阻害し、経口抗凝固薬である。国内で「静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能・効果に対して承認されている。
- ダビガトランエテキシラートメタン
スルホン酸塩： リバーロキサバンと同様、経口抗凝固薬である。

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 K 錠 0.5mg 「NP」 ワルファリン K 錠 1mg 「NP」 ワルファリン K 錠 2mg 「NP」 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 ワーファリン顆粒 0.2% 等
会社名	バイエル薬品株式会社	ニプロ株式会社 エーザイ株式会社 等
承認年月日	2012年1月18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
剤形・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	素錠、 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 顆粒剤、 顆粒 0.5g 中ワルファリンカリウム 1mg 含有 等
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 <p><u>効能・効果に関連する使用上の注意</u> <u>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</u></p> <p>(1) <u>ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。</u></p> <p>(2) <u>下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</u></p>	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

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)
用法・用量	<p>● 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 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。</p> <p>● 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 〔非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〕</p> <p>(1) クレアチンクリアランス 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〕</p> <p>(2) クレアチンクリアランス 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>〔深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕</p> <p>(1) 特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。</p> <p>(2) 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。</p>	<p>本剤は、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）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。</p> <p>初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。</p> <p>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ため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリン等の併用を考慮する。</p> <p>成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg 1日1回である。</p> <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ヵ月未満：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、治療域を逸脱しないように、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検査値は、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。 成人における維持投与量は1日1回1～5mg程度となることが多い。
警告	<p>〔全効能共通〕</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</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。〔「相互作用」の項参照〕</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>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>〔深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕</p> <p>(1) <u>深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg 1 日 2 回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。</u></p> <p>(2) <u>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。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。</u></p>	
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>〔全効能共通〕</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) 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>(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>(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) 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>(6) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダル</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）</p> <p>〔本剤を投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）</p> <p>〔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>

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>ナビル、ホスアンブレナビル、ネルフィナビル)を投与中の患者〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) コビシタットを含有する製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(8) アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール)の経口又は注射剤を投与中の患者〔「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〔血栓剝離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕</p> <p>〔非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〕 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>〔深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕 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〔使用経験がない。〕</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〔「重要な基本的注意」及び「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(メナテトレンオン)製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>8. イグラチモドを投与中の患者〔「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、<u>活動性悪性腫瘍の患者</u>、血管性網膜症、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等〔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 49mL/min 以下) <u>〔本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがあるので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。〕</u> (「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>(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</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 〔本剤の作用が増強されることがある。〕</p> <p>(2) ビタミンK摂取時等 〔本剤の作用が減弱されることがある。〕</p> <p>(3) 悪性腫瘍の患者 〔悪性腫瘍の患者では、血液凝固能の亢進により血栓傾向となる一方で、腫瘍関連出血を生じることがある。また、全身状態や摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動を生じることがある。〕</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</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>(4) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が增大することがある。]</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> <p>1) <u>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おいて、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。</u></p> <p>2) <u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において、発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し、切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</u></p> <p>3) 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>4) 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、</p>	<p>し、血液凝固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> <p>(6) 新生児 [「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(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。</p> <p>(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>

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>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。</p> <p>5) 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>(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、<u>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤</u>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。<u>抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。</u>〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(7) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等</p>	<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、血液凝固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。〔「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="885 694 1417 1209"> <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・メナテトロン（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> <tr> <td>イグラチモド（ケアラム、コルベット）</td> <td>本剤の作用を増強することがある。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、イグラチモドを投与しないこと。</td> <td>機序不明</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="885 1276 1417 2007"> <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ピチオニルピチン酸系薬剤・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>相手薬剤の活性化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="2">抗てんかん剤</td> <td>カルバマゼピン ブリミドン</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 ホスフェニトイン</td> <td>本剤の作用を減弱又は増強すること</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を</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・メナテトロン（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。	イグラチモド（ケアラム、コルベット）	本剤の作用を増強することがある。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、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明	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ピチオニルピチン酸系薬剤・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。	相手薬剤の活性化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 ブリミドン	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 ホスフェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強すること	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を
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・メナテトロン（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。																											
イグラチモド（ケアラム、コルベット）	本剤の作用を増強することがある。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、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明																											
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ピチオニルピチン酸系薬剤・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。	相手薬剤の活性化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 ブリミドン	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 ホスフェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強すること	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)							
	<p>の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(8) 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>(9) 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。なお、<u>深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15mg 1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること。この場合、1度に2回分を服用させてもよい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。</u></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>ナトリウム水和物</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>						
		<p>エトトイン</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>						
		<p>バルプロ酸ナトリウム</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>相手薬剤が血液凝固因子 (フィブリノゲン) の肝生成を減弱させる。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。</p>						
	<p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p>	<p>アセトアミノフェン</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>機序不明</p>						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="328 1411 504 1456">薬剤名等</th> <th data-bbox="510 1411 683 1456">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="689 1411 861 1456">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="328 1464 504 1993"> HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツインジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ、ブリジスタナ イーブ ホスアンプレナビル レクシヴァ ネルフィナビ ル ビラセプト </td> <td data-bbox="510 1464 683 1993"> 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 data-bbox="689 1464 861 1993"> 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> </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 ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツインジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ、ブリジスタナ イーブ ホスアンプレナビル レクシヴァ ネルフィナビ ル ビラセプト	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。	<p>セレコキシブ</p> <p>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>解熱鎮痛消炎剤</p> <p>トラマドール塩酸塩 ブコローム メロキシカム ロルノキシカム</p>	<p>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。</p> <p>機序不明</p> <p>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</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 ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツインジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ、ブリジスタナ イーブ ホスアンプレナビル レクシヴァ ネルフィナビ ル ビラセプト	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。							

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>コピシスタットを含有する製剤 スタリビルド</p>	<p>コピシスタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、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。</p>	<p>CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</p>	<p>アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシンフェルネシル 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 モフェブラク ロキソプロフェン ナトリウム水和物等</p>		<p>血漿蛋白からの遊離を促進する。 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。</p>									
	<p>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール (国内未発売)</p>	<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>トラゾドン塩酸塩 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) アミオダロン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物</p>	<p>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。 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>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 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 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</p>									
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 1041 502 1086">薬剤名等</th> <th data-bbox="502 1041 678 1086">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="678 1041 853 1086">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 1086 502 1422"> <p>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）、フォンダパリヌクサナトリウム、ワルファリンカリウム等</p> </td> <td data-bbox="502 1086 678 1422"> <p>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ので、観察を十分にを行い、注意すること。</p> </td> <td data-bbox="678 1086 853 1422"> <p>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1422 502 1870"> <p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロビドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 サリチル酸誘導体 アスピリン等 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</p> </td> <td data-bbox="502 1422 678 1870"> <p>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を行い、注意すること。</p> </td> <td data-bbox="678 1422 853 1870"> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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）、フォンダパリヌクサナトリウム、ワルファリンカリウム等</p>	<p>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ので、観察を十分にを行い、注意すること。</p>	<p>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</p>	<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロビドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 サリチル酸誘導体 アスピリン等 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</p>	<p>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を行い、注意すること。</p>	<p>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。</p>				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
<p>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）、フォンダパリヌクサナトリウム、ワルファリンカリウム等</p>	<p>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ので、観察を十分にを行い、注意すること。</p>	<p>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</p>													
<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロビドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 サリチル酸誘導体 アスピリン等 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</p>	<p>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を行い、注意すること。</p>	<p>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。</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)				
	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。		コレステラミン	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。	
	フルコナゾール ホスフルコナゾール	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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期 3 週間	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。	高脂血症用剤	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	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	
	クラリスロマイシン エリスロマイシン	これら薬剤との併用を、治療上やむを得ないと判断された場合を除き避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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すること。【「薬物動態」の項参照】	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。		フィブラート系 ベザフィブラート クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等		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	
					消化性潰瘍用剤	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。
						シメチジン	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薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
	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、抗凝固作用が减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。	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。	
	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。		ホルモン剤	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。
				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。	
	<p>4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳</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>卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 国内データ：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：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>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 国内データ：国内第Ⅲ相試験において、本剤 10 mg 又は 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された深部静脈血栓症（DVT）患者 22 例中 8 例（36.4％）及び 25 例中 7 例（28.0％）、並びに本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された肺塞栓症（PE）患者 30 例中 15 例（50.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。合計 77 例中 30 例（39.0％）に認められた副作用で主なものは皮下出血 8 例（10.4％）、鼻出血 6 例（7.8％）、血便排泄 4 例（5.2％）等であった。（効能追加承認時） 外国データ：国外第Ⅲ相試験において、本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 1,718 例及び PE 患者 2,412 例に副作用（臨床検査値異常</p>	<p>抗甲状腺製剤 ・チアマゾール等</p> <p>本剤の作用を増強することがある。甲状腺機能が亢進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増進し見かけ上の本剤の作用が减弱することがある。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。</p>	<p>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减弱することがある。</p>	<p>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减弱することがある。</p>
		<p>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</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>機序不明</p>
		<p>ダナゾール</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。相手薬剤が抗凝固能を増進するとの報告がある。</p>
		<p>男性ホルモン ・メチルテストステロン等</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。</p>
		<p>痔疾用剤 トリベノシド トリベノシド・リドカイン</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>機序不明</p>
		<p>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 K₁） メナテレノン（ビタミン K₂） 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等</p> <p>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。</p>		<p>ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子生成を阻害作用と拮抗する。</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>を含む)がそれぞれ 401 例 (23.3%) 及び 776 例 (32.2%) に認められた。合計 4,130 例中 1,177 例 (28.5%) に認められた副作用で主なものは、鼻出血 240 例 (5.8%)、月経過多 101 例 (2.4%)、挫傷 81 例 (2.0%)、歯肉出血 77 例 (1.9%)、血尿 76 例 (1.8%)、喀血 75 例 (1.8%)、直腸出血 66 例 (1.6%)、血腫 60 例 (1.5%)、頭痛 56 例 (1.4%)、脛出血 44 例 (1.1%) 等であった。(効能追加承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血 (0.09%)、脳出血 (0.08%)、出血性卒中 (0.07%)、眼出血 (0.25%)、網膜出血 (0.08%)、直腸出血 (1.31%)、胃腸出血 (0.78%)、メレナ (0.54%)、上部消化管出血 (0.38%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.14%)、関節内出血 (0.17%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血 (0.01%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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>3) 間質性肺疾患 (頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マー</p>	血液凝固阻止剤 抗血栓剤	<p>ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム</p> <p>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</p>	<p>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。</p>	<p>相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固因子 (第Xa 因子等) 阻害作用による。</p>
	<p>Xa 阻害剤 ・フォンダパリヌクスナトリウム ・エドキサバントシル酸塩水和物 ・リバーロキサバン ・アピキサバン</p> <p>抗トロンピン剤 ・アルガトロバン水和物 ・ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩</p>			<p>相手薬剤の血液凝固因子 (第Xa 因子) 阻害作用による。</p> <p>相手薬剤の血液凝固因子 (トロンピン) 阻害作用による。</p>	
	<p>アスピリン</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。</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>カー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</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>				<p>イコサペント酸エチルオザグレルナトリウムクロビドグレル硫酸塩サルボグレレ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>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>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。</p>			
	1~10%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	血拴溶解剤	ウロキナーゼアルテプラゼモンテプラゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神					
感覚器	結膜出血	耳出血						
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇		乾燥農縮人活性化プロテインC			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。
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成	トロンボモデュリンアルファ			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。
呼吸器	鼻出血、咯血	呼吸困難			パトロキソピン			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。
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板減少症	血小板増加症（血小板数増加等）					
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	尿路出血、腎クリアチニン・クリアランス減少、血中クリアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇		痛風治療剤	アロプリノール	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。
生殖器		性器出血、月経過多 ^{注3)}				プロベネシド		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。
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血			ベンズプロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷					
過敏症		発疹、癢痒、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹（全身性蕁麻疹等）、アレルギー反応、血管浮腫		酵素製剤	プロナーゼプロメライン	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。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、未	限局性浮腫、倦怠感、創部					

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>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相試験 2 試験、及び DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 4 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、DVT 又は PE 患者以外の患者（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>注 3) DVT 又は PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の 55 歳未満の女性における頻度は 12.4% (100 例 / 804 例) であった。</p> <p>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、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。</p> <p>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）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。〕 (2) 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 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</p>		梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫	分泌、発熱		糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 ・グリベンクラミド ・グリメピリド ・クロルプロバミド ・トルブタミド等	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し、本剤の作用を増強する。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。
	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。	機序不明				
		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。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。				
	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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。本剤の作用増強については、機序不明である。				
		タモキシフェンクエン酸塩 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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。				
		ゲフィチニブ		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。					

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>	フルタミド フルオロウラシル系 利尿剤及びその 配合剤	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。 また、テガフル ル・ギメラシル・ オテラシルカリウ ムでは、併用中止 後も、本剤の作用 が遷延し、出血や INR 上昇に至った との報告もあるの で、十分注意す ること。	相手薬剤が本剤の 肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害す る。
	フルオロウラ シル テガフル ル・ギメラシル・ オテラシルカリ ウム等		機序不明		
アレルギー 用薬	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。		
	ザフィルカスト	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。	機序不明	
	トラニラスト	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	オザグレル塩酸塩 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。		
	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	
		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	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。	

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)			
			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		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	
	サルファ剤及びその配合剤 ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム ・サラゾスルファピリジン等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。		
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 ボリコナゾール 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。また、ミコナゾールでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	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。		

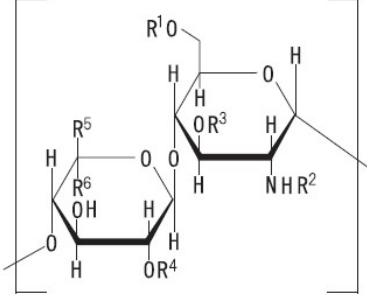
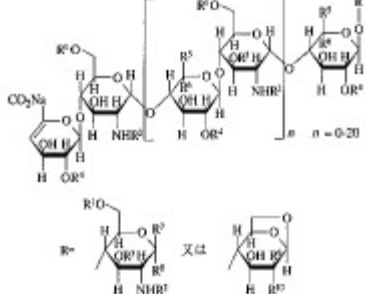
一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)			
			サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンブレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			アタザナビル硫酸塩		機序不明
			リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
		抗原虫剤	キニーネ塩酸塩水和物	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	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。	納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
			インターフェロン ジスルフィラム	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。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
			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。	機序不明
		飲食物	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。

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)															
		ビタミンK含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁	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。	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。												
上記以外のビタミンK含有食品	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。																
<p>4. 副作用</p>																	
<p>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>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p>																	
<p>1) 出血</p>																	
<p>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>2) 皮膚壊死</p>																	
<p>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>3) 肝機能障害、黄疸</p>																	
<p>AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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"> <thead> <tr> <th colspan="2">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td>皮 膚</td> <td>脱毛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>抗甲状腺作用</td> </tr> </tbody> </table>						頻度不明		過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等	消化器	悪心・嘔吐、下痢	皮 膚	脱毛	その他	抗甲状腺作用
頻度不明																	
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱																
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等																
消化器	悪心・嘔吐、下痢																
皮 膚	脱毛																
その他	抗甲状腺作用																
<p>注) このような場合には投与を中止すること。</p>																	
<p>5. 高齢者への投与</p>																	
<p>本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高</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>く（「薬物動態」の項参照）、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</p> <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。 〔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。〕</p> <p>(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</p> <p><u>薬剤交付時</u> <u>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）</u></p> <p>【本剤使用に当って】</p> <p>1. 患者への注意 使用上の注意記載内容の他、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>

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>と。</p> <p>(3) 手術や抜歯をする時は、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> <p>3. <u>患者用説明書（見本添付）、患者携帯用の抗凝血薬療法手帳を用意してあるの</u> <u>で、必要に応じ、適宜これを用いることができる。</u></p>
添付文書の作成年月	20〇〇年〇〇月	2014年7月
備考		<ul style="list-style-type: none"> • 国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅱ相～第Ⅲ相試験の対照薬 • 一重下線部は、エーザイ株式会社のワルファリン錠 0.5mg/ワルファリン錠 1mg/ワルファリン錠 5mg 等、日局ワルファリン錠の添付文書にて、記載されている事項である。 • 二重下線部は、エーザイ株式会社のワルファリン錠 0.5mg/ワルファリン錠 1mg/ワルファリン錠 5mg 及びワルファリン顆粒 0.2%のみの添付文書にて、記載されている事項である。

表 1.7- 2 同種同効品一覧 ―ヘパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム―

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
販売名	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	クレキササン®皮下注キット 2000IU
会社名	持田製薬株式会社 等	サノフィ株式会社
承認年月日	2009 年 6 月 26 日 等	2008 年 1 月 25 日
再評価年月 再審査年月	1980 年 8 月 —	— —
規制区分	生物由来製品、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> $R^1, R^3, R^4 = SO_3Na$ 又は H $R^2 = SO_3Na$ 又は —C(=O)CH_3 $R^5 = CO_2Na, R^6 = H$ 又は $R^5 = H, R^6 = CO_2Na$ 又は $R^5 = H, R^6 = CO_2Na$ </p>	 <p> $R^1, R^3, R^4 = SO_3Na$ 又は H $R^2 = SO_3Na$ 又は $COCH_3$ $R^5 = CO_2Na, R^6 = H$ 又は $R^5 = H, R^6 = CO_2Na$ $R^7 = H, R^8 = OH$ 又は $R^7 = OH, R^8 = H$ $R^9 = H, R^{10} = NHSO_3Na$ 又は $R^9 = NHSO_3Na, R^{10} = H$ </p>
剤形・含量	注射剤、 1 バイアル中日局ヘパリンナトリウム 5,000 単位又は 10,000 単位含有	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	<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 	<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>
用法・用量	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	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

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
	<p>によって決定される。</p> <p>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。</p> <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 1 回 5,000~10,000 単位を 4~8 時間ごとに静脈内注射する。 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。 ● 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~ 	<p>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、出血の危険性が增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 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〕

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>● 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 単位を用いる。</p>	
警告	—	<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>
禁忌	—	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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。] 3. 急性細菌性心内膜炎患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。] 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。] 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。]
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 	—

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
	<p>(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。]</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 [血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。]</p> <p>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. 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</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</p>

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)															
	<p>肺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 thrombo- cytopenia) 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 (「その他の注意」の項(3)参照)。</p> <p>2. 相互作用 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="343 1276 885 1982"> <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>	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	<p>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ので、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</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															

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)																														
	<p>3. 副作用 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 (頻度不明)</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 脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、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 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="357 1585 874 1818"> <thead> <tr> <th></th> <th>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</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)	<p>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>1. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="900 1039 1423 1635"> <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 チクロピジン硫酸塩 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</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 チクロピジン硫酸塩 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。
	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)																															
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 チクロピジン硫酸塩 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。																														

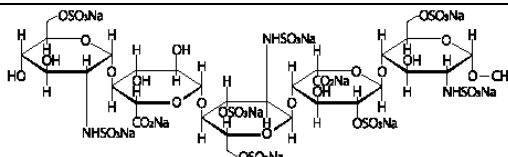
一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)												
	<p>があるので、慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>6. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7. 適用上の注意 調製時 抗ヒスタミン剤は本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>(1) 外来透析患者では、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り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>	<p>(8.0%)、貧血 67 例 (7.4%) 等であった。（効能・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…ショック、アナフィラキシー（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>4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注1)}）…AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等を伴う肝機能障害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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注 1) 自発報告あるい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> <p>1) 国内データ</p> <table border="1" data-bbox="898 1794 1425 1986"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</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> <td></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</td> <td></td> <td>好酸球数増加</td> </tr> </tbody> </table>		1%～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	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		好酸球数増加
	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}											
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		好酸球数増加											

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)		
			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、Al-P 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇
		腎臓	血中尿素上昇	
		投与部位	疼痛・硬結・そう痒感・熱感	
		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
注 1) 自発報告あるいは海外において認められた副作用のため頻度不明				
2) 海外データ				
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。				
		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（致命的な例も含む）	
		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	水疱性皮疹、アナフィラキシー、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、脱毛症	
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。				
5. 高齢者への投与				
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。				
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				

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)										
		<p>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。</p> <p>(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³⁵S-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> <p>7. 小児への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与 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。 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 1487 1425 1733"> <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> <p>9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は筋肉内に注射しないこと。 (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>	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。											

一般的名称	ヘパリンナトリウム (Heparin sodium)	エノキサパリンナトリウム (Enoxaparin Sodium)
		<p>2) 注射後、投与部位をもまないこと。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>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>
添付文書の作成年月	2013年1月	2014年1月
備考	国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅱ相試験の対照薬	国外第Ⅱ相～第Ⅲ相試験の対照薬

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、モンテプラゼ—

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
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	クリアクター®静注用 40 万 クリアクター®静注用 80 万 クリアクター®静注用 160 万
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	エーザイ株式会社
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	1998 年 4 月 10 日
再評価年月 再審査年月	— —	— 2009 年 3 月
規制区分	処方せん医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品
構造式		—
剤形・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	注射剤、 1 バイアル中モンテプラゼ（遺伝子組換 え）40 万 IU、80 万 IU 又は 160 万 IU 含有
効能・効果	<p>【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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 下肢整形外科手術施行患者 • 腹部手術施行患者 <p>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）。</p> <p>【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</p> <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶 解（発症後 6 時間以内） • 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症 における肺動脈血栓の溶解 <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性肺塞栓症の診断は肺動脈造影な どにより、血栓、塞栓あるいは血流 の障害を確認すること。実施が困難 な場合は、臨床症状から不安定な血 行動態を伴う急性肺塞栓症が強く疑 われ、かつ、低酸素血症、右心負荷 の増大などの検査所見を確認した患 者に対して投与すること。 2. 急性肺塞栓症においては、ヘパリン 投与などによる抗凝固療法を基礎治 療として行うこと。

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
	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。	
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、予定した次回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。クレアチニンクリアランス</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内） 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として 27,500IU を静脈内投与する。 ● 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として 13,750～27,500IU を静脈内投与する。なお、1 回最大投与量は 27,500IU /kg までとすること。 <p>投与に際しては、1 mL あたり 80,000IU となるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1 分間あたり約 10mL (800,000IU) の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 急性肺塞栓症患者に投与する場合、本剤の出血に関する有害事象の発現は用量依存性であるので、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定すること。慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ本剤を投与する場合には、低用量（13,750IU/kg）の投与を考慮すること。</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
	<p>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、クレアチニンクリアランス 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（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】 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。 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</p>	

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
	<p>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】 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。 (「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>	<p>本剤の投与により脳出血が発現し、死亡が認められている。(「副作用」の項参照) 本剤の投与に際しては「禁忌」及び「使用上の注意」に留意し、適用患者の選択及び急性肺塞栓症患者に投与する場合には投与量の選択を慎重に行うこと。また、投与中及び投与後の患者の出血の有無を十分確認するとともに、血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。</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(クレアチニンクリアランス 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」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(クレアチニンクリアランス 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、出血の危険性が增大するおそれがある(「用法・用量に関連する</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：消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、頭蓋内出血、喀血 [出血をさらに助長し、止血が困難になるおそれがある。]</p> <p>2. 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者(2 カ月以内)</p> <p>3. 頭蓋内腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤のある患者</p> <p>4. 出血性素因のある患者</p> <p>5. 重篤な高血圧症患者 [2.～5.出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
	る使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。] 〔(1)～(3)の注意喚起は1.5及び2.5mg製剤と同じ。〕	
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〕 〔(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</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) 65歳以上の高齢者（「重要な基本的注意」の(3)の1)及び(5)の3)参照）</p> <p>(2) 大手術、臓器生検、血管穿刺（動注療法、動脈穿刺等）後日の浅い患者（10日以内）</p> <p>(3) 外傷後日の浅い患者（10日以内）</p> <p>(4) 脳血管障害の既往歴のある患者</p> <p>(5) 消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者</p> <p>(6) 活動性結核のある患者</p> <p>(7) 月経期間中又は分娩・流産後日の浅い患者（10日以内）</p> <p>(8) 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者 〔(2)～(8)出血を惹起するおそれがある。〕</p> <p>(9) 左心房内血栓の疑いのある患者（心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等） 〔脳塞栓を惹起するおそれがある。〕</p> <p>(10) 亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者 〔脳塞栓又は心嚢液貯留を惹起するおそれがある。〕</p> <p>(11) 脳梗塞のある患者 〔出血性脳梗塞を惹起するおそれがある。〕</p> <p>(12) 重篤な肝障害、腎障害のある患者 〔代謝・排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。〕</p> <p>(13) 血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与している患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(14) 本剤又は蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は静脈内投与により使用し、点滴静注では使用しないこと。</p> <p>(2) 本剤の投与は、CCU又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、心</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)
	<p>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。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>(6) 本剤の注射針カバーは天然ゴムラテックスを含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。また、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 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)、(4)及び(6)の注意喚起は 1.5 及び</p>	<p>電図のモニタリングや動脈血ガスなど継続して患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤は t-PA 製剤に比較して出血の頻度が高まる可能性があり、特に本剤の投与により脳出血等の重篤な出血が起こることがあるので、次の点に十分注意すること。</p> <p>1) 本剤の通常用量を超える用量及び 75 歳以上の高齢者で脳出血の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。 〔急性心筋梗塞対象の臨床試験では 65 歳を超える高齢者で脳出血が発生し、通常用量を超える用量で脳出血の頻度が高まった。また、t-PA 製剤では 75 歳以上で脳出血の頻度が高まるとの報告がある。〕</p> <p>2) 本剤の投与により出血が認められることがあるので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、出血の遷延・重症化に影響を及ぼす可能性があることから、本剤投与 60 分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は本剤投与後早期の使用により出血の危険性が増大するので、出血の有無を十分確認するとともに血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。なお、またこれらの薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の(5)の 5)、(6)の 1)及び「相互作用」の項参照）</p> <p>3) 投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能などの血液検査を頻回に行うこと。</p> <p>4) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理</p>

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)						
	<p>2.5mg 製剤と同じ。]</p> <p>3. 相互作用 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。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="355 667 874 1070"> <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> <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）。 下肢整形外科手術施行患者を対象とした特定使用成績調査において、1267 例中 134 例（10.6%）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 71 例（5.6%）、肝機能障害 18 例（1.4%）、貧血 13 例（1.0%）であった（第 10 回安全性定期報告時）。 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）。 腹部手術施行患者を対象とした特定使用</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>等に十分注意すること。特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。</p> <p>(4) 本剤は蛋白製剤であり、再投与によりアナフィラキシー等の反応が起きる可能性は否定できないので、再投与をする場合には注意して行うこと。万一、アナフィラキシー様の反応が起きた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>(5) 急性心筋梗塞患者に投与する場合には、次の点に十分注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかな ST の上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。 2) 冠動脈血栓の溶解にて血流が再開通することにより、不整脈（再灌流不整脈）があらわれることがあるので、特に心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈に注意して心電図のモニタリングなどの観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 3) 本剤の投与開始後に心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデに至る心嚢液貯留が起こることがあるので、十分注意すること。特に65 歳以上の高齢者では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性を含め本剤の適用を慎重に検討すること。 〔急性心筋梗塞対象の臨床試験において、65 歳以上の高齢者又は前壁梗塞で心破裂、心室中隔穿孔及び心嚢液貯留の発生頻度が高まった。〕 4) 本剤は発症から 6 時間以内に投与を開始すること。 5) ヘパリンは、再開塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ただし、脳出血等の
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。						

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)																																																	
	<p>成績調査において、892 例中 95 例 (10.7%) 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、肝機能障害 34 例 (3.8%)、出血 32 例 (3.6%)、貧血 8 例 (0.9%) であった (第 10 回安全性定期報告時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血：出血 (5.6%) 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 (4.7%)や黄疸 (頻度不明^注) 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) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー (血圧低下、頻脈、蕁麻疹等) (いずれも頻度不明^注) 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>(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、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="351 1422 877 1993"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>血小板数増加、貧血</td> <td>凝固障害、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></td> <td>便秘、嘔気、下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、消化不良</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></td> <td>発熱、浮腫、胸痛、下肢痛、疲労、潮紅</td> <td>失神</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>手術部位感染、創部分泌、咳嗽、低カリウム血症</td> <td>アレルギー反応、呼吸困難</td> </tr> </tbody> </table>		1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^注	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、嘔気、下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、消化不良		皮膚	発疹	痒痒		注射部位			局所反応	全身症状		発熱、浮腫、胸痛、下肢痛、疲労、潮紅	失神	その他		手術部位感染、創部分泌、咳嗽、低カリウム血症	アレルギー反応、呼吸困難	<p>重篤な出血を起こすことがあるので、本剤投与後 6 時間以内はヘパリンの投与をできる限り控えること。</p> <p>[急性心筋梗塞対象の臨床試験では本剤投与 4~6 時間後のヘパリン点滴静注時に脳出血が発生している。]</p> <p>(6) 急性肺塞栓症患者に投与する場合には、次の点に十分注意すること。</p> <p>1) 基礎治療としてヘパリンを併用する場合、出血の危険性があるため (「重要な基本的注意」の(5)の5)参照)、出血の確認とヘパリンの投与量の調整を行うこと。ヘパリン投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が正常値の 2 倍前後 (1.5~2.5) になるように注意して調整すること。</p> <p>2) 本剤投与後に再発が起こることがあるので十分注意すること</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用あるいは本剤投与後早期の使用に十分注意すること)</p> <p>本剤の投与は約 2~3 分間で終了するが、作用は投与終了後も持続するので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、本剤投与 60 分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血栓溶解剤、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。なお、ヘパリンの併用は、投与対象疾患ごとの「重要な基本的注意」を参考とすること。</p> <table border="1" data-bbox="901 1657 1428 1993"> <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>血栓溶解剤 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)、ウロキナーゼ等</td> <td>出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。</td> <td>両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、低分子量ヘパリン、</td> <td>出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。</td> <td>本剤の線溶作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるお</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血栓溶解剤 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)、ウロキナーゼ等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。	血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、低分子量ヘパリン、	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるお
	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^注																																																
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、嘔気、下痢、腹痛、嘔吐、胃炎、消化不良																																																	
皮膚	発疹	痒痒																																																	
注射部位			局所反応																																																
全身症状		発熱、浮腫、胸痛、下肢痛、疲労、潮紅	失神																																																
その他		手術部位感染、創部分泌、咳嗽、低カリウム血症	アレルギー反応、呼吸困難																																																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
血栓溶解剤 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)、ウロキナーゼ等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。																																																	
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、低分子量ヘパリン、	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるお																																																	

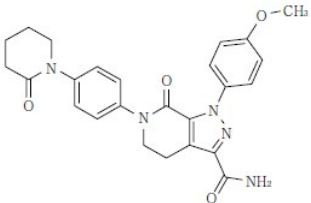
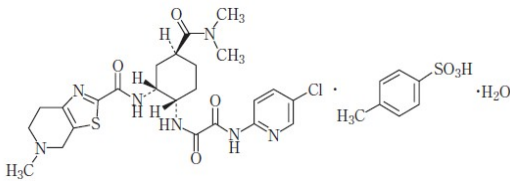
一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)																	
	<p>注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>【5及び7.5mg 製剤】 急性肺血栓塞栓症患者を対象とした国内臨床試験において、31例中6例(19.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その内訳は、出血4例(12.9%)、発疹1例(3.2%)、貧血1例(3.2%)であった(承認時)。 急性深部静脈血栓症患者を対象とした国内臨床試験において、29例中7例(24.1%)に臨床検査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>(1) 重大な副作用</p> <p>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>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)})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) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(血圧低下、頻脈、蕁麻疹等)(いずれも頻度不明^{注)})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>(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 1787 877 2011"> <thead> <tr> <th></th> <th>4%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</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> </tbody> </table>		4%未満	頻度不明 ^{注)}	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	<p>ワルファリンカリウム、アルガトロバン水和物、Xa阻害剤、乾燥濃縮人活性化プロテインC等</p> <p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩等</p>	<p>出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。</p>	<p>それがある。</p> <p>本剤の線溶作用と血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるおそれがある。</p>
	4%未満	頻度不明 ^{注)}																	
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																	
		<p>4. 副作用 総症例3,283例中、307例(9.35%)の副作用が報告されている。急性心筋梗塞3,218例においては、376例(11.68%)の処置を要した再灌流不整脈が報告されている。(急性心筋梗塞の再審査終了時) なお、492例中、107例(21.75%)の臨床検査値異常が報告されている。(急性肺塞栓症の効能・効果追加時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な出血：脳出血、消化管出血(0.1~5%未満)、肺出血(頻度不明)等の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、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、出血の増大に伴い、輸血を要する場合や出血性ショックに至ることがあるので注意すること。</p> <p>2) 心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデ：心破裂、心室中隔穿孔(0.1~5%未満)、心タンポナーデに至る心嚢液貯留(0.1%未満)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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 心室細動、心室頻拍：再灌流不整脈として心室細動、心室頻拍(0.1~5%未満)等の重篤な不整脈があら</p>																	

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)		モンテプラゼ (Monteplase)																																																												
	消化器	便秘、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎	<p>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、直ちに適切な処置を行うこと。（「その他の副作用」の注2）参照）</p> <p>4) ショック：ショック症状を起こす可能性は否定できないので観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																												
	皮膚	発疹																																																													
	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	(2) その他の副作用																																																												
	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液^{注1)}</td> <td>赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少</td> <td>穿刺部出血、歯肉出血、血尿、口腔内出血、創部出血、皮下出血、血小板数の減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>不整脈^{注2)}</td> <td>心嚢液貯留</td> <td>血圧低下</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>悪寒</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) このような症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。 注2) 処置を要した再灌流不整脈種類別発現頻度 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>調査症例数</th> <th>3,218</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現例数計</td> <td>376 (11.68)</td> </tr> <tr> <td>発現件数計</td> <td>425</td> </tr> <tr> <td>心室性期外収縮</td> <td>147 (4.57)</td> </tr> <tr> <td>心室性頻脈</td> <td>121 (3.76)</td> </tr> <tr> <td>心室細動</td> <td>50 (1.55)</td> </tr> <tr> <td>洞性徐脈</td> <td>27 (0.84)</td> </tr> <tr> <td>固有心房調律</td> <td>16 (0.50)</td> </tr> <tr> <td>徐脈</td> <td>11 (0.34)</td> </tr> <tr> <td>完全房室ブロック</td> <td>10 (0.31)</td> </tr> <tr> <td>房室ブロック</td> <td>8 (0.25)</td> </tr> <tr> <td>心室性不整脈</td> <td>6 (0.19)</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	血液 ^{注1)}	赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少	穿刺部出血、歯肉出血、血尿、口腔内出血、創部出血、皮下出血、血小板数の減少		循環器	不整脈 ^{注2)}	心嚢液貯留	血圧低下	呼吸器			呼吸困難	過敏症 ^{注3)}			発疹	肝臓		ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇		腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白		消化器		悪心、嘔吐		その他			悪寒	調査症例数	3,218	発現例数計	376 (11.68)	発現件数計	425	心室性期外収縮	147 (4.57)	心室性頻脈	121 (3.76)	心室細動	50 (1.55)	洞性徐脈	27 (0.84)	固有心房調律	16 (0.50)	徐脈	11 (0.34)	完全房室ブロック	10 (0.31)	房室ブロック	8 (0.25)	心室性不整脈	6 (0.19)
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																																												
血液 ^{注1)}	赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少	穿刺部出血、歯肉出血、血尿、口腔内出血、創部出血、皮下出血、血小板数の減少																																																													
循環器	不整脈 ^{注2)}	心嚢液貯留	血圧低下																																																												
呼吸器			呼吸困難																																																												
過敏症 ^{注3)}			発疹																																																												
肝臓		ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇																																																													
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白																																																													
消化器		悪心、嘔吐																																																													
その他			悪寒																																																												
調査症例数	3,218																																																														
発現例数計	376 (11.68)																																																														
発現件数計	425																																																														
心室性期外収縮	147 (4.57)																																																														
心室性頻脈	121 (3.76)																																																														
心室細動	50 (1.55)																																																														
洞性徐脈	27 (0.84)																																																														
固有心房調律	16 (0.50)																																																														
徐脈	11 (0.34)																																																														
完全房室ブロック	10 (0.31)																																																														
房室ブロック	8 (0.25)																																																														
心室性不整脈	6 (0.19)																																																														
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。																																																															
5. 高齢者への投与																																																															
<p>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>																																																															
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。〔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。〕</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。〔ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。〕</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（使用経験がない）。</p>																																																															
8. 過量投与																																																															
<p>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。</p>																																																															
<p>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>																																																															
9. 適用上の注意																																																															
(1) 投与部位																																																															
<p>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。</p>																																																															

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フォンダパリヌクスナトリウム (Fondaparinux Sodium)	モンテプラゼ (Monteplase)																																																																																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">患者の 体重 (kg)</th> <th colspan="3">13,750IU/kg 静脈内投与時</th> <th colspan="3">27,500IU/kg 静脈内投与時</th> </tr> <tr> <th>投与量 (万IU)</th> <th>注入量 (mL)</th> <th>注入 時間 の目安 (秒)</th> <th>投与量 (万IU)</th> <th>注入量 (mL)</th> <th>注入 時間 の目安 (秒)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30</td> <td>41.25</td> <td>5.2</td> <td rowspan="3">30~45</td> <td>82.50</td> <td>10.3</td> <td rowspan="3">60~90</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>48.13</td> <td>6.0</td> <td>96.25</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>55.00</td> <td>6.9</td> <td>110.00</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>61.88</td> <td>7.7</td> <td rowspan="3">45~60</td> <td>123.75</td> <td>15.5</td> <td rowspan="3">90~120</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>68.75</td> <td>8.6</td> <td>137.50</td> <td>17.2</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>75.63</td> <td>9.5</td> <td>151.25</td> <td>18.9</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>82.50</td> <td>10.3</td> <td rowspan="3">60~75</td> <td>165.00</td> <td>20.6</td> <td rowspan="3">120~150</td> </tr> <tr> <td>65</td> <td>89.38</td> <td>11.2</td> <td>178.75</td> <td>22.3</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>96.25</td> <td>12.0</td> <td>192.50</td> <td>24.1</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>103.13</td> <td>12.9</td> <td rowspan="3">75~90</td> <td>206.25</td> <td>25.8</td> <td rowspan="3">150~180</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>110.00</td> <td>13.8</td> <td>220.00</td> <td>27.5</td> </tr> <tr> <td>85</td> <td>116.88</td> <td>14.6</td> <td>233.75</td> <td>29.2</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>123.75</td> <td>15.5</td> <td rowspan="3">90~105</td> <td>247.50</td> <td>30.9</td> <td rowspan="3">180~210</td> </tr> <tr> <td>95</td> <td>130.63</td> <td>16.3</td> <td>261.25</td> <td>32.7</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>137.50</td> <td>17.2</td> <td>275.00</td> <td>34.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(IU : 国際単位)</p>							患者の 体重 (kg)	13,750IU/kg 静脈内投与時			27,500IU/kg 静脈内投与時			投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入 時間 の目安 (秒)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入 時間 の目安 (秒)	30	41.25	5.2	30~45	82.50	10.3	60~90	35	48.13	6.0	96.25	12.0	40	55.00	6.9	110.00	13.8	45	61.88	7.7	45~60	123.75	15.5	90~120	50	68.75	8.6	137.50	17.2	55	75.63	9.5	151.25	18.9	60	82.50	10.3	60~75	165.00	20.6	120~150	65	89.38	11.2	178.75	22.3	70	96.25	12.0	192.50	24.1	75	103.13	12.9	75~90	206.25	25.8	150~180	80	110.00	13.8	220.00	27.5	85	116.88	14.6	233.75	29.2	90	123.75	15.5	90~105	247.50	30.9	180~210	95	130.63	16.3	261.25	32.7	100	137.50	17.2	275.00	34.4
患者の 体重 (kg)	13,750IU/kg 静脈内投与時			27,500IU/kg 静脈内投与時																																																																																																						
	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入 時間 の目安 (秒)	投与量 (万IU)	注入量 (mL)	注入 時間 の目安 (秒)																																																																																																				
30	41.25	5.2	30~45	82.50	10.3	60~90																																																																																																				
35	48.13	6.0		96.25	12.0																																																																																																					
40	55.00	6.9		110.00	13.8																																																																																																					
45	61.88	7.7	45~60	123.75	15.5	90~120																																																																																																				
50	68.75	8.6		137.50	17.2																																																																																																					
55	75.63	9.5		151.25	18.9																																																																																																					
60	82.50	10.3	60~75	165.00	20.6	120~150																																																																																																				
65	89.38	11.2		178.75	22.3																																																																																																					
70	96.25	12.0		192.50	24.1																																																																																																					
75	103.13	12.9	75~90	206.25	25.8	150~180																																																																																																				
80	110.00	13.8		220.00	27.5																																																																																																					
85	116.88	14.6		233.75	29.2																																																																																																					
90	123.75	15.5	90~105	247.50	30.9	180~210																																																																																																				
95	130.63	16.3		261.25	32.7																																																																																																					
100	137.50	17.2		275.00	34.4																																																																																																					
その他		<p>【承認条件】 急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。</p>																																																																																																								
添付文書の 作成年月	2013年9月	2009年7月																																																																																																								

表 1.7- 4 同種同効品一覧表 —アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物—

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)								
販売名	エリキュース [®] 錠 2.5mg エリキュース [®] 錠 5mg	リクシアナ [®] 錠 15mg リクシアナ [®] 錠 30mg リクシアナ [®] 錠 60mg								
会社名	ブリistol・マイヤーズ株式会社	第一三共株式会社								
承認年月日	2012年12月25日	15mg錠及び30mg錠： 2011年4月22日 60mg錠： 2014年9月26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										
剤形・含量	フィルムコーティング錠、 1錠中アピキサバン 2.5mg又は5mg含有	フィルムコーティング錠、 1錠中エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg、40.4mg又は80.8mg（エドキサバ ンとして15mg、30mg又は60mg）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"> ○ 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 ○ 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、 股関節骨折手術 <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 〈静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。〔有効性及び安全性は確立していない。〕 2. 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。 <p>〈参考〉</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">効能・効果</th> <th style="text-align: center;">錠 15mg</th> <th style="text-align: center;">錠 30mg</th> <th style="text-align: center;">錠 60mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非弁膜症性心房細動患</td> <td style="text-align: center;">○注)</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> </tbody> </table>	効能・効果	錠 15mg	錠 30mg	錠 60mg	非弁膜症性心房細動患	○注)	○	○
効能・効果	錠 15mg	錠 30mg	錠 60mg							
非弁膜症性心房細動患	○注)	○	○							

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)			
		者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制			
		静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	○ ^{注)}	○	○
		下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	○	○	-
		○：効能あり、-：効能なし 注) 本剤からワルファリンへの切り替え時（「重要な基本的注意」の項参照）			
用法・用量	<p>通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5mg 1 日 2 回投与へ減量する。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 次の基準の 2 つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 回 2.5mg 1 日 2 回経口投与する。（「臨床成績」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 80 歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・ 体重 60kg 以下 ・ 血清クレアチニン 1.5mg/dL 以上 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。 体重 60kg 以下：30mg 体重 60kg 超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて 1 日 1 回 30mg に減量する。 ○ 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 通常、成人には、エドキサバンとして 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 体重 60kg を超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30mg を 1 日 1 回経口投与すること。 <ol style="list-style-type: none"> (1) キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンの併用（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） (2) クレアチンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 以下（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照） 2. クレアチンクリアランスが 15mL/min 以上 30mL/min 未満の患者では、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 			

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)
		<p>び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30mg を 1 日 1 回経口投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>3. プロトロンビン時間－国際標準比 (PT-INR) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。</p> <p>〈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〉</p> <p>1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。</p> <p>2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として 15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>3. 本剤の初回投与は、手術後 12 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。</p> <p>4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも 2 時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から 12 時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも 2 時間以上前に実施すること。</p> <p>5. 腎機能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ので、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>6. プロトロンビン時間－国際標準比 (PT-</p>

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)
		INR) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、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。
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）	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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」及び「重要な基本的注意」の項参照）。 2. 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺が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）
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者 [出血を助長するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。] (4) 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>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>〈全効能共通〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等） [出血を助長するおそれがある。] 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>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腎不全（クレアチニンクリアランス

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)
		<p>15mL/min 未満) のある患者 [使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。]</p> <p>2. 凝血異常を伴う肝疾患の患者 [出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>〈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〉</p> <p>高度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) のある患者 [使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]</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) 出血のリスクが高い患者 (先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者) [出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(2) 重度の肝障害のある患者 [使用経験がない。]</p> <p>(3) 腎障害 (クレアチニンクリアランス 15～50mL/min) のある患者 [出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(5) 低体重の患者 [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。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 凝固能検査 (プロトロンビン時間 (PT)、国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 等) は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値 (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徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認する</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) 出血する可能性が高い患者 (出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異形成、糖尿病性網膜症、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) 高度の肝機能障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者 [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 (「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) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(5) 体重 40kg 未満の患者 [使用経験が少ない。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。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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 (「副作用」の項参照)。</p> <p>(2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は</p>

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)
	<p>こと。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 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、医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が 2.0 未満となつてから本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。</p> <p>(7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。</p> <p>(9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は</p>	<p>出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p> <p>(3) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。</p> <p>(4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。</p> <p>(5) 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、出血リスク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。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制に対し本剤を用いる場合は、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) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。</p> <p>1) ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</p> <p>2) 未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止 4±1 時間後</p>

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)									
	<p>出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>(10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、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>(11) 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には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に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、主にCYP3A4/5によって代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="352 1559 877 1998"> <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>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 ボリコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg1日2回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>マクロライド系</td> <td>本剤の血中濃度が</td> <td>これらの薬剤の</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 ボリコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg1日2回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	マクロライド系	本剤の血中濃度が	これらの薬剤の	<p>に本剤の投与を開始すること。</p> <p>3) 他の抗凝固剤（ワルファリン及び未分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次回の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。〔健康成人にリバーロキサバン又はアピキサバンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間（PT）、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。〕</p> <p>4) 本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤30mgを投与している患者では15mg1日1回とワルファリン、60mgを投与している患者では30mg1日1回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること（「臨床成績」の項参照）。なお、本剤の投与終了後24時間を経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INRは本剤の次回投与直前に測定する必要がある。</p> <p>5) 本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
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 ボリコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤2.5mg1日2回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力なCYP3A4及びP-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。									
マクロライド系	本剤の血中濃度が	これらの薬剤の									

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)			エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)														
	抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）														
	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="893 414 1077 481">薬剤名等</th> <th data-bbox="1077 414 1268 481">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1268 414 1428 481">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="893 481 1077 862"> 抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリスクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 </td> <td data-bbox="1077 481 1268 862"> 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 data-bbox="1268 481 1428 862"> 相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 862 1077 1176"> 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等 </td> <td data-bbox="1077 862 1268 1176"></td> <td data-bbox="1268 862 1428 1176"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1176 1077 1254"> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等 </td> <td data-bbox="1077 1176 1268 1254"></td> <td data-bbox="1268 1176 1428 1254"></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 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリスクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等	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。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。	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、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等			血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリスクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等	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。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。																
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、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等																		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等																		
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）	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。	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="893 1254 1077 1500"> P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン </td> <td data-bbox="1077 1254 1268 1870"> 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、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、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。 〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の </td> <td data-bbox="1268 1254 1428 1870"> P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。 </td> </tr> </tbody> </table>			P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン	〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、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、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。 〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の	P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。									
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ペラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン	〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、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、本剤 30mg 1 日 1 回経口投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。 〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の	P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。																
	抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導體 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリスクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 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 ナプロキセン等	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。（「薬物動態」の項参照）		4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 3 相国際共同試験（日本人 335 例を含む														

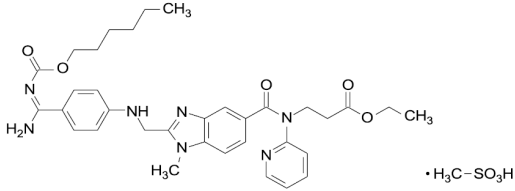
一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)										
	<p>総投薬症例数 18,140 例)において、9,088 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 9,088 例中 2,524 例 (27.8%) であった。主な副作用は、鼻出血 456 例 (5.0%)、血尿 234 例 (2.6%)、挫傷 151 例 (1.7%)、血腫 129 例 (1.4%)、貧血 103 例 (1.1%) であった。</p> <p>日本人 335 例中 160 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 45 例 (28.1%) であった。主な副作用は、鼻出血 11 例 (6.9%)、皮下出血 8 例 (5.0%)、結膜出血 4 例 (2.5%)、挫傷 3 例 (1.9%)、皮下血腫 3 例 (1.9%)、便潜血 3 例 (1.9%)、血尿 3 例 (1.9%) 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 2 相試験 (総症例 218 例) では、143 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 143 例中 34 例 (23.8%) であった。主な副作用は、鼻出血 5 例 (3.5%)、尿中血陽性 3 例 (2.1%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血 (頻度不明^{注)})、消化管出血 (0.7%)、眼球内出血 (0.3%) 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、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) 間質性肺疾患 (頻度不明^{注)})：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次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="354 1935 874 2004"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症 (皮疹)</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	免疫系障害			過敏症 (皮疹)	<p>危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。</p> <p>P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)等</p>	<p>危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。</p> <p>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤 30mg 1 日 1 回経口投与することを考慮すること (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>〈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〉 本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 15mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。</p>	<p>P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる (「薬物動態」の項参照)。</p>
種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}									
免疫系障害			過敏症 (皮疹)									
		<p>4. 副作用</p> <p>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験において、7,012 例 (国内症例 336 例を含む)中、2,024 例 (28.9%)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、鼻出血 434 例(6.2%)、血尿 247 例(3.5%)、挫傷 149 例(2.1%)等であった。〔承認時〕</p>										

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)				エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)												
				等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)	<p>〈静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制〉</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験において、4,118例（国内症例106例を含む）中、1,029例（25.0%）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134例（3.3%）、月経過多85例（2.1%）、肝酵素上昇82例（2.0%）等であった。〔承認時〕</p> <p>〈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〉</p> <p>国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験において、総症例716例（国内685例、台湾31例）中、278例（38.8%）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、出血（尿中血陽性35例、皮下出血35例、創傷出血20例等）120例（16.8%）、γ-GTP上昇71例（9.9%）、ALT（GPT）上昇46例（6.4%）等であった。〔承認時〕</p> <p>(1) 重大な副作用 出血：消化管出血（1.24%）、頭蓋内出血（0.35%）、眼内出血（0.18%）、創傷出血（0.08%）、後腹膜出血（頻度不明）等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤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（「臨床成績」の項参照）。</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="901 1590 1420 1982"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～10%未満^{注)}</th> <th>1%未満^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>血小板数増加、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>出血傾向</td> <td>鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、挫傷、創傷出血</td> <td>月経過多、関節内血腫</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> <td>γ-GTP上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン</td> </tr> </tbody> </table>		1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多	出血傾向	鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫	肝臓	肝機能異常	γ -GTP上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン
	1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}															
血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多															
出血傾向	鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫															
肝臓	肝機能異常	γ -GTP上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン															
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）														
眼障害	眼出血	眼充血															
血管障害			血腫、腹腔内出血														
呼吸器、胸腔及び縦隔障害	鼻出血	咯血、咳嗽	気道出血（肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）														
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血														
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加	肝機能異常														
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性															
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膣出血	不正出血、尿生殖器出血														
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血														
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹															
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK（CPK）増加	適用部位出血														
<p>副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人被験者の成績に基づき算出した。</p> <p>注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち、海外においてのみ認められた副作用</p>																	

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)															
	<p>用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。</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おそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。特に80歳以上の患者に対しては、腎機能低下（血清クレアチニン1.5mg/dL以上）及び体重（60kg以下）に応じて本剤を減量すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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（マウス、ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。〕 (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）で乳汁中への移行が認められている。〕</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及び有効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、出血リスクが増大する。 (2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。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。また、活性炭による処置を考慮すること。〔外国人健康成人において、本剤20mgを経口投与後2及び6時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンのC_{max}は変化しなかったが、AUCは約50%及び27%低下し、消失半減期は活性炭非投与時の13.4時間から5.3及び4.9時間に短縮した。〕 出血した場合には、症状に応じて外科</p>	<table border="1" data-bbox="901 344 1423 734"> <tr> <td></td> <td></td> <td>上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱</td> </tr> </table> <p>注) 副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験の成績を合算している。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般的に高齢者では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。</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）で胎児への移行が報告されている。〕 (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。〔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 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 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。 処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されにくい。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血</p>			上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	精神神経系		頭痛	消化器		下痢	過敏症		発疹、そう痒	その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱
		上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇															
精神神経系		頭痛															
消化器		下痢															
過敏症		発疹、そう痒															
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱															

一般的名称	アピキサバン (Apixaban)	エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate)
	<p>的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。</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 日本人を含む急性冠症候群の患者（承認外効能・効果）を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5mg 1日2回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の2剤との併用が行われていた。</p>	<p>液製剤(濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注)等の適切な治療の開始を検討すること。</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>
添付文書の作成年月	2015年2月	2014年12月

表 1.7- 5 同種同効品一覧表 —ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩—

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)
販売名	プラザキサ®カプセル 75mg プラザキサ®カプセル 110mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2011年1月21日
再評価年月 再審査年月	— —
規制区分	処方せん医薬品
構造式	
剤形・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) 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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤を人工心臓弁置換術後の抗凝固療法に は使用しないこと。 [「その他の注意」の項参照]
用法・用量	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。 <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 110mg 1日2回投与を考慮し、 慎重に投与すること。 <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 [「慎重投与」、「重要な基本的注

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)
	意」、「相互作用」の項参照] (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 110mg 1 日 2 回投与を考慮し、慎重に投与すること。 ・ 70 歳以上の患者 ・ 消化管出血の既往を有する患者 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
警告	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。 [「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) 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」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照] (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] (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 (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

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)
	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。] (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]
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>(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、出血の危険性が增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>

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)
	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>〔「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。</p> <p>〔「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増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。</p> <p>〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(7) 出血の危険性が増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。</p> <p>〔「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</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)
	<p>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った。</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増大する場合、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、出血の危険性が増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</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>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="371 730 895 952"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 730 547 786">薬剤名等</th> <th data-bbox="547 730 735 786">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="735 730 895 786">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 786 547 952">P-糖蛋白阻害剤(経口剤) イトラコナゾール(経口剤)</td> <td data-bbox="547 786 735 952">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 data-bbox="735 786 895 952">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="371 1021 895 1989"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 1021 547 1077">薬剤名等</th> <th data-bbox="547 1021 735 1077">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="735 1021 895 1077">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 1077 547 1641">血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等</td> <td data-bbox="547 1077 735 1641">これらの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。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。</td> <td data-bbox="735 1077 895 1641">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 1641 547 1989">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</td> <td data-bbox="547 1641 735 1989">これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增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。</td> <td data-bbox="735 1641 895 1989">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。</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 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	これらの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。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。	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。	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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增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。
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 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	これらの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。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。	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。															
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	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增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。															

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)		
消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナトリウム等			
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-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、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		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 回投与を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
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。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
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・ジョーンズ・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。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) セロトニン・ノ		これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大したとの報告があ	機序不明

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)	
	ルアドレナリン 再取り込み阻害 剤 (SNRI)	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）： 消化管出血（1.6%）、頭蓋内出血（頻度不明^{注1}）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>		

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)			
	<p>3) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（蕁麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等）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、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>			
		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、血管浮腫
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	喀血
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
肝胆道系障害			胆嚢ポリープ、肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血 (3.1%)		発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	

<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>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>白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</p>
<p>傷害、中毒及び処置合併症</p>		<p>硬膜下血腫、創傷</p>	<p>外傷性出血、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あるいは国内自発報告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</p>			
<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。 [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。]</p>			
<p>(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>			
<p>7. 小児等への投与</p>			
<p>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>			

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)
	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状 本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。</p> <p>(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られるため、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</p> <p>薬剤交付時</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p> <p>(1) カプセルを開けて服用しないこと。 (2) 速やかに胃に到達させるため、分量 (コップ 1 杯程度) の水とともに服用すること。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者 (術後 3~7 日以内又は術後 3 ヶ月以上経過した患者) を対象とした本剤とワルファリンの第Ⅱ相比較・用量設定試験 (計 252 例) において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後 3~7 日以内に本剤の投与を開始した患者において、出血性心嚢液貯留が認められた。</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 Etexilate Methanesulfonate)
添付文書の 作成年月	2014年7月

1.8 添付文書（案）の目次

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.....	6
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.4	添付文書（案）.....	25

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 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 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
-------	--

下線部：今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

〔設定根拠〕

抗凝固療法は、静脈血栓塞栓症〔深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）〕に対して、その再発抑制も含め、治療の根幹をなすとされる¹⁾。「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の適応に対する新規経口抗凝固薬リバーロキサバンの使用に関して、国内外で以下の第Ⅲ相試験を実施した。

- 症候性急性 DVT 患者及び症候性急性 PE 患者を対象として、エノキサパリン／ビタミン K 拮抗薬（VKA）を用いる国外標準治療に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討した国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）
- 症候性急性 DVT 患者及び症候性急性 PE 患者を対象として、未分画ヘパリン（UFH）／ワルファリンを用いる国内標準治療に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）
- PE 又は DVT に対する抗凝固療法を 6～14 ヶ月間受け、より長期間の抗凝固療法継続に対する適応があるわけでもないが禁忌とも判断されない、PE 又は DVT 発症後遠隔期の患者を対象とした国外第Ⅲ相プラセボ比較試験（試験 11899）

症候性急性 DVT 患者及び症候性急性 PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、リバーロキサバン群の被験者には DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 15 mg が 1 日 2 回、その後は 20 mg が 1 日 1 回投与され、対照群の被験者には初期最低 5 日間はエノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回を VKA との併用下で投与され、その後はプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の管理目標を 2.0～3.0 とする VKA の長期投与が行われた。

症候性急性 DVT 患者を対象とした試験 11702-DVT においては、有効性の主要評価項目とされた症候性静脈血栓塞栓症（VTE）〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致命的及び致命的）」の複合エンドポイント〕の発現頻度に関して、リバーロキサバン群で 2.1%、エノキサパリン／VKA 群で 3.0% であり〔ハザード比：0.680（95%信頼区間：0.443～1.042）、ITT 解析対象集団〕、リバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証され（ $p < 0.0001$ ）、試験の主目的が達成された。安全性の主要評価項目とされた「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頻度は両群共に 8.1%〔ハザード比：0.966（95%信頼区間：0.763～1.222）、安全性解析対象集団〕であり、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群 0.8%、標準治療群 1.2%であった〔ハザード比：0.646（95%信頼区間：0.326～1.282）、安全性解析対象集団〕。

症候性急性 PE 患者を対象とした試験 11702-PE では、有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致命的及び致命的）」の複合エンドポイント〕の発現

1) 安藤太三ら、Circ J 2009;Suppl. IV:1-68

頻度はリバーロキサバン群で 2.1%、標準治療群で 1.8%であり〔ハザード比：1.123 (95%信頼区間：0.749~1.684)、ITT 解析対象集団〕、リバーロキサバンの標準治療に対する非劣性が検証され (p=0.0026)、試験の主目的が達成された。安全性の主要評価項目とされた「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頻度はリバーロキサバン群で 10.3%、標準治療群で 11.4%〔ハザード比：0.900 (95%信頼区間：0.758~1.069)、安全性解析対象集団〕であり、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群 1.1%、標準治療群 2.2%であった〔ハザード比：0.493 (95%信頼区間：0.308~0.789)、安全性解析対象集団〕。

試験 11702-DVT 及び-PE の統合データに対する解析では、有効性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.1%、標準治療群で 2.3%〔ハザード比：0.886 (95%信頼区間：0.661~1.186)、ITT 解析対象集団〕、安全性主要評価項目の発現頻度はリバーロキサバン群で 9.4%、標準治療群で 10.0%〔ハザード比：0.925 (95%信頼区間：0.805~1.063)、安全性解析対象集団〕、「重大な出血事象」の発現頻度はリバーロキサバン群で 1.0%、標準治療群で 1.7%であった〔ハザード比：0.539 (95%信頼区間：0.366~0.794)、安全性解析対象集団〕。ベネフィットとリスクのバランスを評価するための指標とした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の発現頻度は、リバーロキサバン群で 3.2% (DVT:2.9%、PE:3.4%)、標準治療群で 4.1% (DVT:4.2%、PE:4.0%) であり、リバーロキサバン治療のベネフィットとリスクのバランスは、標準治療と比較して、名目上、有意に優れていた〔ハザード比：0.771 (95%信頼区間：0.614~0.967)、ITT 解析対象集団〕。統合データに対する部分集団解析においては、無作為割り付け前の抗凝固薬の使用の有無も含め、各部分集団でリバーロキサバンと標準治療を比較した有効性及び安全性の成績は、全体集団の結果と類似していた。

症候性急性 DVT 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (試験 14568) では、リバーロキサバン群の被験者には DVT 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg が 1 日 2 回、その後は初期 3 週間の用量によらず 15mg が 1 日 1 回投与され (リバーロキサバン 10/15 群、リバーロキサバン 15/15 群)、対照群の被験者には初期最低 5 日間は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を正常対照の 1.5~2.5 倍とする UFH 療法がワルファリンとの併用下で行われ、その後は目標 PT-INR を 1.5~2.5 とするワルファリンの長期投与が行われた。症候性急性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (試験 15960) では、リバーロキサバン群の被験者には DVT 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg が 1 日 2 回、その後は初期 3 週間の用量によらず 15mg が 1 日 1 回投与された。対照群の被験者には、試験 14568 と同じ UFH/ワルファリン療法が行われた。

試験 14568 においては、有効性の主要評価項目である症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE (非致命的及び致命的)」の複合エンドポイント〕は、リバーロキサバン 15/15 群の 25 例中 1 例 (4.0%) に DVT の再発が認められたのみであり、他群には認められなかった (ITT 解析対象集団)。また、有効性の副次的評価項目として、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与期間終了時 (3、6 又は 12 ヶ月間のいずれか) の「無症候性の血栓像の悪化」を、画像検査〔超音波検査-圧迫法 (CUS)、スパイラルコンピュータ断層撮影 (sCT)〕の結果に基づき評価したところ、リバーロキサバン各群において、UFH/ワルファリン群と同様に血栓退縮効果が認められた (ITT for secondary 解析対象集団)。安全性の主要評価項目である「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は、リバーロキサバン 10/15 群 22 例中 3 例 (13.6%)、15/15 群 25 例中 2 例 (8.0%) 及び UFH/ワルファリン群 12 例中 1 例 (8.3%) に認められたが、いずれも「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」であり、「重大な出血事象」は認められなかった。安全性に関して、DVT 発症後の初期 3 週間の用法・用量を 15 mg 1 日 2 回とした場合においても、10 mg 1 日 2 回の場合と比較して、特に問題となる所見は認められなかった。

試験 15960 においては、有効性の主要評価項目である症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致命的及び致命的）」の複合エンドポイント〕は、リバーロキサバン群、UFH/ワルファリン群共に認められなかった（ITT 解析対象集団）。また、有効性の副次的評価項目として、治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」及び治験薬予定投与期間終了時（3、6 又は 12 ヶ月間のいずれか）の「無症候性の血栓像の悪化」を、画像検査（CUS、sCT）の結果に基づき評価したところ、リバーロキサバン群においても UFH/ワルファリン群と同様に血栓退縮効果が認められた（ITT for secondary efficacy 解析対象集団）。安全性の主要評価項目である「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は、リバーロキサバン群の 30 例中 1 例（3.3%）に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められたのみであり、UFH/ワルファリン群では認められなかった（安全性解析対象集団）。また、試験 14568 及び試験 15960 の統合データに対する解析では、有効性及び安全性に関して各試験の成績と一貫した結果が示された。

以上の国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）で示された出血リスクは、症候性 VTE 発症抑制効果及び血栓退縮効果のベネフィットに照らして、国外第Ⅲ相試験と同様に許容できるものと考えられた。したがって、国外と国内の間で、DVT 又は PE 患者に対する初期 3 週間治療後の維持期におけるリバーロキサバンの用法・用量及び対照薬（ヘパリン系薬剤の種類、VKA 療法の目標 PT-INR）の違いはあるものの、第Ⅲ相試験で得られた成績は一貫したものであると判断され、国外で検証されたベネフィットとリスクのバランスを、日本人症候性急性 DVT/PE 患者においても期待することは可能と考えられた。

DVT 又は PE 発症後 6~14 ヶ月間抗凝固薬の投与を受けた遠隔期の患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11899）では、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回又はプラセボのいずれかが被験者に投与された。有効性の主要評価項目とされた症候性 VTE〔「症候性 DVT」又は「症候性 PE（非致命的及び致命的）」の複合エンドポイント〕の発現頻度は、リバーロキサバン群で 1.3%、プラセボ群で 7.1%であり〔ハザード比：0.185（95%信頼区間：0.087~0.393）、ITT 解析対象集団〕、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。また、安全性の主要評価項目とされた「重大な出血事象」の発現頻度は、リバーロキサバン群で 0.7%、プラセボ群で 0.0%であった（安全性解析対象集団）。ベネフィットとリスクのバランスを評価するために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）の発現頻度はリバーロキサバン群で 2.0%、プラセボ群で 7.1%であり、リバーロキサバン治療のベネフィットとリスクのバランスは、プラセボと比較して、名目上、有意に優れていた。これらの成績から、VTE の再発リスクが持続する限り、リバーロキサバン投与の効果が期待できるものと考えられた。

以上のとおり、VTE（PE 及び DVT）の治療及び再発抑制において、発症後急性期から維持期までリバーロキサバン単剤による優れた有用性が示されるとともに、患者の VTE 再発リスク及び出血リスク等に応じた遠隔期までの長期継続投与においても、リバーロキサバンの有用性が確認された。このことから、今回の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）における効能・効果を、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」とした。

また、今回の追加効能に対する「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のごとく設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意	設定根拠
<p><u>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</u></p> <p>(1) <u>ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。</u></p>	<p>PE 患者の中には血行動態が不安定な患者、緊急的に血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術といった出血リスクや侵襲性の高い治療を受ける必要がある患者も含まれる。このような肺血栓塞栓症（PTE）発症後急性期においては、患者の症状に応じて、緊急的に出血リスクや侵襲性の高い治療を速やかに施行することが可能となるよう、薬効の消失が速やかな抗凝固薬が選択されるべきである。リバーロキサバンは、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験において消失半減期が5～13時間であることが示されている。また、血栓摘除術又は血栓溶解剤による治療を受けている患者は国内外第Ⅲ相試験から除外されていたため、リバーロキサバンの安全性及び有効性は検討されていない。このような患者には、リバーロキサバンでなく、消失半減期が短いUFHを使用すべきと考え、左記の使用上の注意を設定した。</p>
<p>(2) <u>下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</u></p>	<p>下大静脈フィルターの留置を受けていた患者は、国内外第Ⅲ相試験から除外されていたため、リバーロキサバンの安全性及び有効性は検討されていない。したがって、左記の使用上の注意を設定した。</p>

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> • <u>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</u> 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。 • <u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u> <u>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</u>
-------	---

下線部：今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

〔設定根拠〕

日本人の症候性急性 DVT 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568）において、DVT 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg が 1 日 2 回、その後は初期 3 週間の用量によらず 15mg が 1 日 1 回投与された結果、初期 3 週間の用量によらず、国内標準治療（UFH/ワルファリン）と比較して、VTE 再発抑制効果及び血栓退縮効果でみた有効性、並びに出血リスクも含めた安全性に関して良好なプロファイルが示された。また、安全性についてリバーロキサバン 2 用量を比較した結果、初期 3 週間に 15mg 1 日 2 回を投与した場合においても、10mg 1 日 2 回を投与した場合と比較して、出血リスクも含め、特段問題となる所見は認められなかった。

一方、日本人の症候性急性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15960）においては、PE 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg が 1 日 2 回、その後は 15mg が 1 日 1 回投与された結果、DVT 患者を対象とした試験 14568 と同様に、VTE 再発抑制効果及び血栓退縮効果でみた有効性、並びに出血リスクも含めた安全性に関して良好なプロファイルが示された。

リバーロキサバンについては、国外第Ⅲ相の大規模臨床試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）において、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は 15mg を 1 日 2 回、その後は 20mg を 1 日 1 回投与した場合の、国外標準治療（エノキサパリン/VKA）と比較して優れた有効性と安全性が検証されており、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与については、DVT 又は PE 発症後遠隔期の患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11899）においてもプラセボと比較して優れた有用性が示されている。

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）で得られた有効性及び安全性に関する成績は、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の成績と一貫して、良好なものであり、国外第Ⅲ相試験で示されたリバーロキサバンの良好なベネフィットとリスクのバランスは、日本人においても、国内第Ⅲ相試験の検討用法・用量で投与した場合に期待できるものと考えられた。

曝露量の観点からは、初期 3 週間の用量に関して、日本人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、非日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量と比較して、10mg 1 日 2 回投与では若干低く、15mg 1 日 2 回投与では若干高かったものの、曝露量の推定範囲は重複しており、同用量を日本人に投与することが問題となる程度ではないことが示された。また、初期 3 週間治療後の維持期の用量に関しては、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与した際の定常状態時の AUC(0-24) 及び C_{max} の平均値は、非日本人 VTE 患者における 20mg 1 日 1 回投与した際の推定曝露量とおおむね同程度であった。

これらのことから、日本人の急性 DVT 及び急性 PE 患者のいずれに対しても、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、その後は 15mg 1 日 1 回を投与することは妥当と判断した。

なお、リバーロキサバンの曝露量は腎障害患者で増加することが知られているが、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合解析において、リバーロキサバン群でクレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）の低下に伴い、安全性主要評価項目および「重大な出血事象」の発現頻度が増加したが、増加の程度はエノキサパリン/VKA 群でより大きく認められた。リバーロキサバン群における安全性主要評価項目の発現頻度の増加においては「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の寄与が大きく、「重大な出血事象」の更なる増加は認められず、リバーロキサバン群でエノキサパリン/VKA 群に対する相対リスクの減少が有意に認められた。このことから、腎機能が低下した部分集団においても、リバーロキサバンの同一用量投与時における安全性プロファイルが良好であることが示唆された。また、国内試験における $CL_{CR} < 50\text{mL}/\text{min}$ の被験者数は両試験でリバーロキサバン 15/15 併合群の 9 例と限られていたが、安全性主要評価項目の発現は 1 例であり、「重大な出血事象」は認められていない。

腎障害は出血及び VTE の両方に対する危険因子である^{2,3,4)}。リバーロキサバンの国内既承認効能・効果である「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する用法・用量においては「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。」と設定しているが、リバーロキサバンの減量により、主として「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の増加による出血リスクを低減出来る可能性はあるものの、臨床的に重要である VTE の再発リスク増加との引換えになることも危惧される。これらのことから、 $CL_{CR} < 50\text{mL}/\text{min}$ の VTE 患者において、ベネフィットとリスクのバランスが最適となる本薬の用法・用量は、国外では、 $CL_{CR} \geq 50\text{mL}/\text{min}$ の患者と同じ 20mg 1 日 1 回投与であると考えられ、国内においても得られている成績は限定的ではあるが、非日本人の 20mg 1 日 1 回投与に相当する 15 mg 1 日 1 回を投与することは妥当と考えられた。

また、リバーロキサバン投与における食事の影響については、日本人を対象とし、日本食摂取の影響を検討した国内臨床薬理試験（試験 15921）において、日本食の摂取はリバーロキサバン 15mg 錠投与時の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示されており、1 回 15mg の用量までは食事の影響を受けにくいと考えられる。しかしながら、国外第Ⅰ相における食事の影響検討試験では、高カロリー、高脂肪食の摂取後において、リバーロキサバン 20mg 投与時の平均曝露量（AUC）が約 39%増加し、食後投与時にはより高いバイオアベイラビリティが得られたことも示されている（初回承認時 CTD2.5.2.2 及び 2.7.1.3.2 参照）こともあり、VTE の治療及び再発抑制に際して、曝露量の観点から、リバーロキサバンの薬効を確保するために、国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 11899、試験 14568 及び試験 15960）における投与方法どおり、食後投与とした。

以上のことから、今回の一変申請における効能・効果である「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する用法・用量を、“通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。”と設定した。

また、今回の追加効能に関する「用法・用量に関連する使用上の注意」として、以下の注意喚起を設定した。

2) Wells PS et al., Arch Intern Med 2003;163:917-920

3) Ocak C et al., J Thromb Haemost 2010; 8: 2428-2435

4) Pavord S et al., Blood Reviews 25 (2011) 271-278

用法・用量に関連する使用上の注意	設定根拠
<p><u>[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]</u></p> <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><u>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</u></p> <p>(1) <u>特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg 1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。</u></p> <p>(2) <u>本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。</u></p>	<p>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]に関する注意喚起のうち、</p> <p>(1)については、初期 3 週間において 15mg 1 日 2 回投与を行う上で、出血リスクに対する十分な注意が必要と考え、左記の使用上の注意を記載した。</p> <p>(2)については、国内外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960 では、VTE の再発リスク及び出血リスクを医師が判断して、患者ごとに治験薬投与期間が設定された。また、DVT 又は PE 発症後 6～14 ヶ月間抗凝固療法を受けた遠隔期の患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11899）において、リバーロキサバンの長期にわたる VTE 再発抑制の有用性が示されているが、日本人の DVT/PE 患者では 12 ヶ月を超える投与は検討されていない。これらのことから、リバーロキサバンの投与継続は、VTE の再発リスク及び出血リスクを考慮して判断することとし、左記の使用上の注意を設定した。</p>

下線部：今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

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>[全効能共通]</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>[全効能共通]の見出しを追記した以外、イグザレルト錠 10 mg及び同錠 15 mgの現行添付文書〔2015年6月改訂の第4版、以下、「現行添付文書」（2015年6月改訂の第4版）〕と同一の記載である。</p>
<p>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]</p> <p>(1) <u>深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。</u></p>	<p>DVT又はPE発症後の初期3週間の用量は、国内での「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する通常用量、並びに「深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PTE）の治療及び再発抑制」の維持期の用量である15mg 1日1回を2回投与することになる。このため、出血の危険性が高まる可能性を考慮した。特に腎障害、高齢又は低体重の患者、あるいは抗血小板剤を併用する患者では、潜在的に出血リスク又は出血の傾向が増大するおそれがあり、また、国内では、これらの患者でリバーロキサバン15mg 1日2回の投与を受けた症例数は限られていることから、左記の注意喚起を設定した。</p> <p>なお、「警告」の項に「DVT及びPTEの治療及び再発抑制」に限定した注意喚起を追加するにあたり、[全効能共通]及び[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]に分けて記載した。</p>
<p>(2) <u>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。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。</u></p>	<p>脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と、抗凝固剤の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺が生じるおそれがある。DVT又はPEを発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合におけるリバーロキサバンとこれら処置との併用に関して、安全性を担保する十分な情報は得られていないことから、左記の注意喚起を記載した。</p>

添付文書（案）	設定根拠
禁忌 （次の患者には投与しないこと）	
<u>〔全効能共通〕</u> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	〔全効能共通〕の見出しを追記した以外、現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
(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。〕	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
(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。〕	同上
(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。〕	同上
(5) 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〕	同上
(6) HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕	同上
(7) コビスタットを含有する製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	同上
(8) アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）の記載から「及び」を削除し、並列記載とする記載整備を行った。
(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。〕	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
<u>〔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〕</u> 腎不全（クレアチンクリアランス 15mL/min 未満）の患者〔使用経験がない。〕	〔非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〕の見出しを追記した以外、現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
<u>〔深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕</u> 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〔使用経験がない。〕	国内外第Ⅲ相試験では除外されており、DVT及びPE患者におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性が検討されていないこと、及び「NVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」のように腎機能に応じた減量を設定しないことから、重度の腎障害（CL _{CR} < 30mL/min）の患者を禁忌に設定した。

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、血管性網膜症、<u>活動性悪性腫瘍の患者</u>、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等〔出血の危険性が増大する。〕</p>	<p>悪性腫瘍はVTEの好発因子と知られており、活動性悪性腫瘍を有する患者にリバーロキサバンを投与した場合の良好なベネフィットとリスクのバランスを示す国外第Ⅲ相試験（試験11702-DVT及び試験11702-PE）の成績⁵⁾もあることから、「DVT及びPTEの治療及び再発抑制」に対するリバーロキサバン承認後には、その投与を受ける活動性悪性腫瘍の患者も少なくないと考えられる。一方、国内外第Ⅲ相試験において、リバーロキサバン群及び対照薬群のいずれにおいても、ベースライン時に活動性悪性腫瘍を合併していた患者及び治験期間中に活動性悪性腫瘍ありと診断された患者では、VTEの発現頻度だけでなく、出血事象の発現頻度も高かった。このため、出血リスクに配慮した上で、リバーロキサバン投与が慎重に行われるよう、「(1) 出血リスクが高い患者」に「活動性悪性腫瘍の患者」を追記した。</p>
<p>(2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス49mL/min以下）〔<u>本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがあるので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。</u>（「禁忌」、<u>「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</u>）〕</p>	<p>中等度以上の腎障害（$CL_{CR} < 50\text{mL/min}$）はVTEを含む血栓塞栓症の発症リスクであるとともに、出血リスクでもあるため、慎重な投与を注意喚起する必要があると考えられるため、左記の使用上の注意を設定した。</p>
<p>(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>急性DVT/PE患者を対象とした国内及び国外第Ⅲ相試験の各統合解析において、高齢の部分集団ではより若年の部分集団よりも、リバーロキサバン群における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）の発現頻度が高かったため、「DVT及びPTEの治療及び再発抑制」においても「NVAF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」と同じ注意喚起が必要である。</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>急性DVT/PE患者を対象とした国内及び国外第Ⅲ相試験の各統合解析において、低体重の部分集団では高体重の部分集団よりもリバーロキサバン群における安全性主要評価項目の発現頻度</p>

5) Prins MH et al., Lancet Haematol 2014;1:e37-e46

添付文書（案）	設定根拠
	が高かったため、「DVT 及び PTE の治療及び再発抑制」においても「NVAF 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」と同じ注意喚起が必要である。

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>現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。</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) <u>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おいて、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。</u></p>	<p>「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制において、」を追記した以外、現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。</p>
<p>2) <u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において、発症後の初期3週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し、切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</u></p>	<p>DVT又はPEを発症した患者では、残存の血栓の進展及びVTEの再発を抑制するために、抗凝固作用が、不十分な状態とならず、継続して維持されることが重要である。このため、まず切り替えの適否については慎重な判断が行われるべきであり、切り替えを行う場合においては、治療域の下限にある時間帯を可能な限り短縮させるべきである。一方で、ワルファリン投与後に残存する抗凝固作用にリバーロキサバンが上乘せされることによる出血リスクも危惧される。したがって、初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断することを求める注意喚起をした上で、「NVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関して設定したワルファリンからリバーロキサバンへの切り替え方法と同様に、日本人VTE患者に対するワルファリンからリバーロキサバンの切り替えの基準を、「治療域の下限」とした上で、「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」とした。</p> <p>なお、DVT及びPE発症後の初期3週間は、血</p>

添付文書（案）	設定根拠
	<p>栓を退縮させることが重要であり、VTE 再発リスクも高いことが国内疫学データで示されていることから、本手順によりワルファリンを中止し抗凝固状態の低下させることは回避すべきである。したがって、DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は、ワルファリンからリバーロキサバンへの切り替えは控えることとした。</p>
<p>3) 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>現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）と同一の記載である。</p> <p>急性 DVT/PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では、UFH 及びフォンダパリヌクスによる前治療を受けていた患者の無作為割り付け時において、これら非経口抗凝固薬の国内承認用法・用量が示す投与間隔に相当する時間が経過した後に初回の治験薬投与を行ったが、有効性及び安全性に切り替えによる影響は認められなかった。</p>
<p>4) 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。</p>	<p>現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）と同一の記載である。</p>
<p>5) 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>同上</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>同上</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</p>	<p>同上</p>

添付文書（案）	設定根拠
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、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。	同上
(6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤、 <u>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤</u> 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。 <u>抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。</u> [「相互作用」の項参照]	国内外第Ⅲ相試験で、これら薬剤を併用していた患者では、非併用の患者よりも出血事象の発現頻度が、リバーロキサバン群及び対照薬群のいずれにおいても高く、これら薬剤と抗凝固薬の併用時における出血リスクについては更に注意が必要である。したがって、抗血小板薬2剤併用療法に本剤を上乗せ投与する際の注意も含め、慎重な投与判断がなされるよう、左記の使用上の注意を設定した。
(7) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。 [「重大な副作用」の項参照]	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
(8) 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。	同上
(9) 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。 <u>なお、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15mg 1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること。この場合、一度に2回分を服用させてもよい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。</u>	「DVT及びPTEの治療及び再発抑制」のためにリバーロキサバンを使用する場合、初期3週間治療後の維持期においては、「NVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の場合と同様、1日1回投与であることから、同一の対応を適用した。 一方、DVT又はPE患者の初期3週間治療では、15mgの1日2回投与であり、血栓退縮等の治療効果を得ることが優先されることから、服用を忘れた場合の対応として、「直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること」等（下線部）を追記した。

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 ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ, ブリジスタナ イーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト</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>コビシスタットを含む製剤 スタリビルド</td> <td>コビシスタットを含む製剤との併用により、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 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>以下のアゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤) イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール (国内未発売)</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> </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 ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ, ブリジスタナ イーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	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。	コビシスタットを含む製剤 スタリビルド	コビシスタットを含む製剤との併用により、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 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。	以下のアゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤) イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール (国内未発売)	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。	<p>「(1) 併用禁忌」の項については、現行添付文書 (2015 年 6 月改訂の第 4 版) と同一の記載である。</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 ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ, ブリジスタナ イーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	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。												
コビシスタットを含む製剤 スタリビルド	コビシスタットを含む製剤との併用により、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 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。												
以下のアゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤) イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール (国内未発売)	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。												
<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</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>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</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> </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	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。	<p>「(2) 併用注意」の項は、「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」及び「フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシン」の項を除き、現行添付文書 (2015 年 6 月改訂の第 4 版) と同一の記載である。</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	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。												

添付文書（案）			設定根拠
ンダバリヌクス ナトリウム、ワ ルファリンカリ ウム等			<p>「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」については、国内外第Ⅲ相試験で、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を併用していた患者では、非併用の患者よりも出血事象の発現頻度が高く、リバーロキサバンとの併用による出血リスク増大のおそれがあることから、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤に関する「臨床症状・措置方法」を、「血小板凝集抑制作用を有する薬剤」及び「サリチル酸誘導体」と同じ記載とした。</p> <p>「フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシン」の項では、DVT 又は PE 患者の初期 3 週間治療後の維持期においては、「NVAF 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」と同様、「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」を適用することとした。</p> <p>一方、DVT 又は PE 患者に 15mg 1 日 2 回投与を行う初期 3 週間においては、抗凝固療法の有効性確保が重要であるため、曝露量増加に起因する出血リスクの増加が危惧される場合においても、リバーロキサバンの減量を選択すべきでないと考えられる。したがって、初期 3 週間における注意喚起として、「治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること」を設定した。</p>
血小板凝集抑制作用 を有する薬剤 クロビドグレル 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			
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			
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。	
フルコナゾール ホスフルコナゾール	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。 <u>深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期 3 週間</u> は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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	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	

添付文書（案）		設定根拠
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		により本剤のクリアランスが増加する。
4. 副作用		
<p><u>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</u></p> <p>国内データ：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：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><u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u></p> <p><u>国内データ：国内第Ⅲ相試験において、本剤 10 mg又は 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mgが 1 日 1 回投与された深部静脈血栓症（DVT）患者 22 例中 8 例（36.4%）及び 25 例中 7 例（28.0%）、並びに本剤 15 mgの 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mgが 1 日 1 回投与された肺塞栓症（PE）患者 30 例中 15 例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。合計 77 例中 30 例（39.0%）に認められた副作用で</u></p>		<p>本項には、急性 DVT/PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験における「治験薬投与下（無作為割り付け後、治験薬の投与終了後 2 日目まで）での因果関係が否定できない有害事象」の発現状況を示し、個別の事象としては、それらのうち、以下の基準に該当したものを記載した。</p> <p>国内データ：試験 14568 及び試験 15960 の統合データで、リバーロキサバン全用量群併合群 77 例中に 3 例以上（発現頻度 3.0%以上）認められた事象を記載した。</p>

添付文書（案）	設定根拠
<p>主なものは皮下出血 8 例（10.4%）、鼻出血 6 例（7.8%）、血便排泄 4 例（5.2%）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>外国データ：国外第Ⅲ相試験において、本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 1,718 例及び PE 患者 2,412 例に副作用（臨床検査値異常を含む）がそれぞれ 401 例（23.3%）及び 776 例（32.2%）に認められた。合計 4,130 例中 1,177 例（28.5%）に認められた副作用で主なものは、鼻出血 240 例（5.8%）、月経過多 101 例（2.4%）、挫傷 81 例（2.0%）、歯肉出血 77 例（1.9%）、血尿 76 例（1.8%）、喀血 75 例（1.8%）、直腸出血 66 例（1.6%）、血腫 60 例（1.5%）、頭痛 56 例（1.4%）、脛出血 44 例（1.1%）等であった。（効能追加承認時）</p>	<p>国外データ：試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 併合データでリバーロキサバン群の 4,130 例において、発現頻度 1.0% 以上で認められた事象を記載した。</p>
<p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>1) 出血：頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.08%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.25%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.31%）、胃腸出血（0.78%）、メレナ（0.54%）、上部消化管出血（0.38%）、下部消化管出血（0.23%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.17%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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>3) 間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾</p>	<p>今回の効能追加に際して、現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）の「重大な副作用」の項に新たに追加すべき副作用はない。</p> <p>なお、出血の発現頻度は、「NVAF患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び試験 11630）並びに「DVT 及び PTE の治療及び再発抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合データ（安全性解析対象集団）における頻度に更新した。</p>

添付文書（案）		設定根拠																																																													
<p>患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</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> <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>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい、不眠</td> <td>失神</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>結膜出血</td> <td>耳出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>歯肉出血</td> <td>肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎</td> <td>痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血腫</td> <td></td> <td>頻脈、低血圧</td> <td>血管偽動脈瘤形成</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻出血、咯血</td> <td>呼吸困難</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板減少症</td> <td>血小板増加症（血小板数増加等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、ALP 上昇</td> <td>γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇</td> <td>LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>血尿</td> <td>尿中血陽性</td> <td>尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td>性器出血、月経過多^{注3)}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>四肢痛、関節痛</td> <td>筋肉内出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>斑状出血</td> <td>皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷</td> <td>擦過傷</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇		循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成	呼吸器	鼻出血、咯血	呼吸困難			血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板減少症	血小板増加症（血小板数増加等）		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	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇		生殖器		性器出血、月経過多 ^{注3)}			筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血		皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷		<p>「その他の副作用」は、以下のいずれかに該当するもので、「重大な副作用」の項に該当しなかった事象である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び試験 11630）並びに「DVT 及び PTE の治療及び再発抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合データ（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） 現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）に記載されていた副作用（発現頻度 0.10% 以上）で、上記 6 試験の統合データでは、発現頻度 0.1% 未満であったもの 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、急性冠症候群後の患者等、他の適応症に関する臨床試験で報告されて事象が含まれている。</p> <p>発現頻度は、上記 6 試験の統合データ（安全性解析対象集団）における値を示した。</p> <p>また、現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）への改訂時に「血小板減少症」が「血液」の「頻度不明」に追記された。上記 6 試験の統合データにおいて、血小板減少症及び血小板数減少の発現頻度は、それぞれ 11,957 例中 10 例（0.08%）及び 7 例（0.06%）であった（MedDRA 16.1 の基本語）ことから、「血小板減少症」の発現頻度を「頻度不明」から「0.1~1%未満」に変更した。</p> <p>なお、急性 DVT/PE 患者を対象とした国外第Ⅲ</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	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇																																																												
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成																																																											
呼吸器	鼻出血、咯血	呼吸困難																																																													
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板減少症	血小板増加症（血小板数増加等）																																																												
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	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇																																																												
生殖器		性器出血、月経過多 ^{注3)}																																																													
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血																																																												
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷																																																												

添付文書（案）					設定根拠
(2) その他の副作用（続き）					相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE 試験）において、55 歳未満の女性で「月経過多」が多く認められている。閉経前の患者では「月経過多」の副作用が起こりうることに付いて情報提供を行うため、頻度表の注釈 3) に「DVT 又は PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の 55 歳未満の女性における頻度は 12.4%（100 例/804 例）であった。」を記載した。
	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}	
過敏症		発疹、痒痒、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹（全身性痒痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫		
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫	限局性浮腫、倦怠感、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相試験 2 試験、及び DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 4 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、DVT 又は PE 患者以外の患者（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。					
注 3) DVT 又は PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の 55 歳未満の女性における頻度は 12.4%（100 例/804 例）であった。					
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、 <u>非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。</u>					「慎重投与」の項参照。現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）の記載と同一の注意喚起である。 なお、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国内第Ⅲ相試験は、非弁膜症性心房細動患者を対象とした試験 12620 であったため、その旨、記載を変更した。
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）、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。]					「禁忌」の項参照。 現行添付文書（2015 年 6 月改訂の第 4 版）と同一の記載である。
(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。]					同上

添付文書（案）	設定根拠
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。〕	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。 「DVT及びPTEの治療及び再発抑制」においても、小児等に対する使用経験はない。
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>	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。
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>	現行添付文書（2015年6月改訂の第4版）と同一の記載である。

表 1.8.3- 1 急性深部静脈血栓症患者、急性肺塞栓症患者及び非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験^{a)}において報告された副作用
(N=11,957、発現頻度 0.10%以上)

副作用 ^{b)}	発現例数	発現頻度 (%)	副作用 ^{b)}	発現例数	発現頻度 (%)
全体	3636	30.41	脱毛症〔脱毛〕	26	0.22
鼻出血	873	7.30	不正子宮出血〔性器出血〕	25	0.21
歯肉出血	317	2.65	四肢痛	25	0.21
血尿	296	2.48	ヘモグロビン減少	25	0.21
血腫	190	1.59	上腹部痛	24	0.20
挫傷	177	1.48	便秘	24	0.20
直腸出血	157	1.31	裂傷〔皮膚裂傷〕	24	0.20
喀血	151	1.26	消化不良	23	0.19
貧血	140	1.17	便潜血陽性〔便潜血〕	23	0.19
結膜出血	131	1.10	皮膚出血〔皮下出血〕	22	0.18
斑状出血	130	1.09	血中ビリルビン増加〔血中ビリルビン上昇〕	21	0.18
ALT(GPT)増加〔ALT(GPT)上昇〕	112	0.94	出血性関節症〔関節内出血〕	20	0.17
月経過多	105	0.88	末梢性浮腫	20	0.17
頭痛	98	0.82	鉄欠乏性貧血	19	0.16
胃腸出血	93	0.78	嘔吐	18	0.15
痔出血〔肛門出血〕	75	0.63	肝機能異常 ^{d)} 〔肝機能障害〕	17	0.14
メレナ	65	0.54	出血性胃潰瘍	17	0.14
陰出血〔性器出血〕	64	0.54	腹痛	17	0.14
皮下出血	63	0.53	食欲減退	17	0.14
そう痒症〔掻痒〕	62	0.52	咳嗽 ^{e)}	16	0.13
創傷出血	61	0.51	呼吸困難	16	0.13
発疹	60	0.50	関節痛	16	0.13
下痢	53	0.44	胸痛 ^{e)}	15	0.13
悪心	52	0.43	腹部不快感〔腹痛〕	15	0.13
口腔内出血	51	0.43	Al-P 上昇	15	0.13
皮下血腫	50	0.42	肝酵素上昇 ^{d)} 〔肝機能障害〕	15	0.13
処置後出血	45	0.38	不眠症〔不眠〕	15	0.13
上部消化管出血	45	0.38	口内乾燥	15	0.13
血便排便〔血便〕	44	0.37	吐血	15	0.13
疲労	42	0.35	点状出血〔皮下出血〕	14	0.12
浮動性めまい	42	0.35	胃食道逆流性疾患	14	0.12
出血 ^{c)}	42	0.35	無力症	14	0.12
肝機能検査異常 ^{d)} 〔肝機能障害〕	41	0.34	肛門出血	13	0.11
AST(GOT)増加〔AST(GOT)上昇〕	38	0.32	アレルギー性皮膚炎	13	0.11
尿中血陽性	33	0.28	胃炎	12	0.10
INR 増加	33	0.28	硬膜下血腫	12	0.10
眼出血	30	0.25	耳出血	12	0.10
下部消化管出血	27	0.23	錯感覚 ^{f)}	12	0.10

引用先： 5.3.5.3.13 の Table 1.3/3

- a) 統合データに含めた試験：試験 12620、試験 11630、試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568 及び試験 15960
- b) 副作用名は MedDRA 16.1 の基本語。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名。
- c) 「重大な副作用」に「出血」を記載し、「その他の副作用」にも出血関連事象を広範に記載しているため、「重大な副作用」の「出血」に包含した。
- d) 「重大な副作用」に「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)」を記載し、「その他の副作用」にも「ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、A1-P 上昇、 γ -GTP 上昇」等を記載しているため、「肝機能検査異常」、「肝機能異常」及び「肝酵素上昇」は、「重大な副作用」の「肝機能障害・黄疸」に包含した。
- e) 「咳嗽」及び「胸痛」は多くの異なる疾患で認められる非特異的な徴候又は症状である。また、「咳嗽」を発現した 16 例中 7 例、「胸痛」を発現した 15 例中 8 例は急性肺塞栓症患者を対象とした試験 11702-PE における症例であり、原疾患との関わりも考えられることから、添付文書の「使用上の注意、4. 副作用」には記載しないこととした。
- f) 「錯感覚」は、発現頻度が 0.10%であったものの、開発中の他適応に関する第Ⅲ相試験（プラセボ比較試験を含む）のデータを統合したデータベースにおいて、リバーロキサバン群 [0.04% (14 例/32,797 例)] と対照群 [0.03% (9 例/27,705 例)] の間で発現頻度は同様であり、頻度自体も低かったことから、添付文書の「使用上の注意、4. 副作用」には記載しないこととした。

1.8.4 添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

2000年00月改訂（第0版）
2015年6月改訂

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

処方箋医薬品^注

選択的 direct 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）



Xarelto[®] Tablets 10mg / Xarelto[®] Tablets 15mg

承認番号	10mg	22400AMX00042
	15mg	22400AMX00041
薬価収載	10mg	2012年4月
	15mg	2012年4月
販売開始	10mg	2012年4月
	15mg	2012年4月
効能追加	10mg	2000年0月
	15mg	2000年0月
国際誕生	2008年9月	

DO

警告

[全効能共通]

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

[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]

- 深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。
- 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。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

[全効能共通]

- 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[出血の危険性が增大するおそれがある.]
- 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[出血の危険性が增大するおそれがある.]
- 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]
- HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者[「相互作用」、「薬物動態」の項参照]
- コビスタットを含有する製剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者[「相互作用」、「薬物動態」の項参照]

- 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様状態を呈するおそれがある.]

[非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制]

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.]

[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]

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 [使用経験がない.]

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、クロスカルメルロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、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
- 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]

- ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
- 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

用法・用量

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常、成人には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。

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

- **深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制**
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

【非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制】

- (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〕

【深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制】

- (1) 特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
- (2) 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。

療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し、切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。

- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

- (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、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。

- (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤、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。抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。〔「相互作用」の項参照〕

- (7) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

- (8) 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。

- (9) 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。なお、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15 mg 1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

3. 相互作用

本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2 (CYP3A4

■ 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、血管性網膜症、活動性悪性腫瘍の患者、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等〔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 49mL/min 以下）〔本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがあるので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。〔「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〕
- (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) 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おいて、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) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において、発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治

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 ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ, プリジスタナイーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	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、出血の危険性が増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。
コビススタットを含有する製剤 スタリビルド	コビススタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下のアゾール系抗真菌剤(経口又は注射剤) イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール(国内未発売)	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、出血の危険性が増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。

(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、出血の危険性が増大するおそれがあるため、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, チクロピジン硫酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、これらの薬剤との併用については、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。	
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		
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ため、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール ホスフルコナゾール	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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤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	これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	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するおそれがある。	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

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

国内データ：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：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)

深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制

国内データ：国内第Ⅲ相試験において、本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された深部静脈血栓症(DVT)患者22例中8例(36.4%)及び25例中7例

(28.0%)、並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された肺塞栓症 (PE) 患者30例中15例 (50.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。合計77例中30例 (39.0%) に認められた副作用で主なものは皮下出血8例 (10.4%)、鼻出血6例 (7.8%)、血便排泄4例 (5.2%) 等であった。(効能追加承認時)

外国データ：国外第Ⅲ相試験において、本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1,718例及びPE患者2,412例に副作用 (臨床検査値異常を含む) がそれぞれ401例 (23.3%) 及び776例 (32.2%) に認められた。合計4,130例中1,177例 (28.5%) に認められた副作用で主なものは、鼻出血240例 (5.8%)、月経過多101例 (2.4%)、挫傷81例 (2.0%)、歯肉出血77例 (1.9%)、血尿76例 (1.8%)、咯血75例 (1.8%)、直腸出血66例 (1.6%)、血腫60例 (1.5%)、頭痛56例 (1.4%)、陰出血44例 (1.1%) 等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用^{注1)}

- 1) **出血**：頭蓋内出血 (0.09%)、脳出血 (0.08%)、出血性卒中 (0.07%)、眼出血 (0.25%)、網膜出血 (0.08%)、直腸出血 (1.31%)、胃腸出血 (0.78%)、メレナ (0.54%)、上部消化管出血 (0.38%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.14%)、関節内出血 (0.17%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血 (0.01%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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。
- 3) **間質性肺疾患** (頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺泡出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(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	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、咯血	呼吸困難		
血液	貧血	INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症 (血小板数増加等)	

	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}
		血小板減少症		
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	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇	
生殖器		性器出血、月経過多 ^{注3)}		
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血	
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷	
過敏症		発疹、痒痒、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹 (全身性蕁麻疹等)、アレルギー反応、血管浮腫	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫	限局性浮腫、倦怠感、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相試験 2 試験、及び DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 4 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、DVT 又は PE 患者以外の患者 (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

注3) DVT 又は PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の 55 歳未満の女性における頻度は 12.4% (100 例/804 例) であった。

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、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

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]

(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

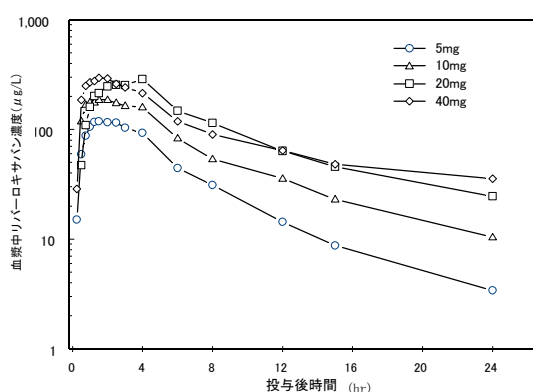
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

■ 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)	5.7 (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

(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)	5.7(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

症候性DVT患者及び症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった⁵⁾。

用法・用量	AUC _{0-24,ss} ^{**} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax,ss ^{**} ($\mu\text{g/L}$)
15mg 1日1回	2977.5 (36.8)	276.9 (19.8)
15mg 1日2回	5955.0 (36.8)	363.0 (26.7)

幾何平均値（幾何CV (%)）

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

2. 吸収・分布・代謝・排泄

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を食後に投与した際の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(V_{ss})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リバーロキサパン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性化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（外国人における成績）。

日本人若年健康成人男子11例に、本剤15mgを空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時にはtmaxの遅延が認められたが、AUC、Cmaxに影響は認められなかった。

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。

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（CL_{cr}）：50～79mL/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。CL_{cr}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。

(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。

(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。

(本剤の承認用法・用量は、「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」では15mg 1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg 1日1回投与である。「深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg 1日2回投与、その後は15mg 1日1回投与である。)

■ 臨床成績

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(J-ROCKET AF試験)⁶⁾

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(QD)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は本剤群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(HR):0.49,95%信頼区間(CI):0.24~1.00,per protocol解析対象集団,治験薬投与下)。

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の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(HR:1.11,95%CI:0.87~1.42,非劣性の許容限界値:HR 2.0)。

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)⁷⁾

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)QD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は本剤群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(HR:0.79,95%CI:0.66~0.96,非劣性の許容限界値:HR 1.46,per protocol解析対象集団,治験薬投与下)。

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)

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

安全性に関しては, 以下の成績が得られた。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7, 111) n (/100患者年)	ワルファリン (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

(本剤の承認用法・用量は15mg 1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg 1日1回投与である。)

2. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

(1) 国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験

(J-EINSTEIN-DVT及びPE試験)^{8,9)}

症候性の急性DVT患者59例(安全性解析対象例数)中22例及び25例に対して, 初期3週間は本剤10mg又は15mg 1日2回(BID), その後は15mg QDが, 急性症候性PE患者37例(安全性解析対象例数)中30例に対して, 初期3週間は本剤15mg BID, その後は15mg QDがいずれも食後に投与された。対照薬として最低初期5日間未分画ヘパリン(aPTT: 正常対照の1.5~2.5倍)静注との併用下でワルファリンカリウム(目標PT-INR: 1.5~2.5)が投与された^{注)}。投与期間は医師の判断により3, 6又は12カ月に決定された。平均投与期間は, 急性DVT患者で本剤10mg BID→15mg QD群191.8日, 15mg BID→15mg QD群186.8日, 対照薬群192.1日であり, 急性PE患者で本剤群204.7日, 対照薬群213.0日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

注) 抗凝固療法の開始が必要な場合, 治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬(未分画ヘパリン又はフォンダパリヌクス)の投与は可とした。急性DVT患者では, 本剤10mg BID→15mg QD群の23例中13例, 本剤15mg BID→15mg QD群の25例中15例及び対照薬群の12例中7例で, 急性PE患者では, 本剤群の30例中28例, 対照薬群7例中6例で非経口抗凝固薬の前投与があった(ITT解析対象集団)。なお, 未分画ヘパリンの前投与があった場合, 治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降に行い, フォンダパリヌクスの前投与があった場合, 治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12~24時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目(症候性DVT又はPEの複合エンドポイント)は, 急性DVT患者では本剤15mg BID→15mg QD群の25例中1例(4.0%)にPEが認められ, 他群には認められなかった。急性PE患者では本剤群30例及び対照薬群7例のいずれにおいても, 有効性主要評価項目の発現は認められなかった(ITT解析対象集団)。安全性に関しては, 以下の成績が得られた。

エンドポイント	急性DVT患者			急性PE患者	
	リバーロキサバン		対照薬 ^{注1)}	リバーロキサバン	対照薬 ^{注1)}
	10mg BID→ 15mg QD (N=22) n (%)	15mg BID→ 15mg QD (N=25) n (%)		15mg BID→ 15mg QD (N=30) n (%)	
安全性主要評価項目 ^{注2)}	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	0 (0.0)

BID: 1日2回, QD: 1日1回(安全性解析対象集団, 治験薬投与下)

注1) 最低初期5日間未分画ヘパリン静注との併用下でワルファリン(目標PT-INR: 1.5~2.5)を継続投与

注2) 「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相無作為化非盲検並行群間比較試験

(EINSTEIN-DVT及びPE試験)^{10,11)}

症候性の急性DVT患者3,429例及び急性PE患者4,817例(安全性解析対象例数)に対して, 初期3週間は本剤15mg BID, その後は20mg QDが食後に投与, 又は最低初期5日間エノキサバラナトリウム1mg/kg BID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬(目標PT-INR: 2.0~3.0)の標準治療が対照薬として投与された^{注)}。投与期間は医師の判断により3, 6又は12カ月に決定された。平均投与期間は, 急性DVT患者で本剤群194.4日, 対照薬群188.2日, 急性PE患者で本剤群216.9日, 対照薬群214.9日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

注) 抗凝固療法の開始が必要な場合, 治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬(ヘパリン又はフォンダパリヌクス)の投与は可とした。急性DVT患者では, 本剤群の1,731例中1,264例及び対照薬群の1,718例中1,213例で, 急性PE患者では, 本剤群の2,419例中2,237例, 対照薬群2,413例中2,223例で非経口抗凝固薬の前投与があった(ITT解析対象集団)。なお, ヘパリンの前投与があった場合, 治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降, 低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6~12時間の間又は1日1回投与終了後12~24時間の間に行い, フォンダパリヌクスの前投与があった場合, 治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12~24時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目の発現頻度は, 急性DVT患者では本剤群2.1%, 対照薬群3.0%(HR: 0.68, 95%CI: 0.44~1.04), 急性PE患者ではそれぞれ2.1%及び1.8%であり, いずれにおいても本剤の標準治療に対する非劣性が検証された(HR: 1.12, 95%CI: 0.75~1.68, 非劣性の許容限界値: DVT及びPEともHR: 2.0, ITT解析対象集団)。

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサバン (N=1, 731) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=1, 718) n (%)	リバーロキサバン (N=2, 419) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=2, 413) n (%)
有効性主要評価項目 ^{注2)}	36 (2.1)	51 (3.0)	50 (2.1)	44 (1.8)
症候性PE	20 (1.2)	18 (1.0)	23 (1.0)	20 (0.8)
PE(死亡) ^{注3)}	4 (0.2)	6 (0.3)	11 (0.5)	7 (0.3)
症候性DVT	14 (0.8)	28 (1.6)	18 (0.7)	17 (0.7)
症候性PE及びDVTの併発	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)

(ITT解析対象集団)

注1) 最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1日2回皮下投与との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol, 目標PT-INR: 2.0~3.0）を継続投与

注2) 症候性DVT又は症候性PEの複合エンドポイント（PEの可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）

注3) 致命的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

急性DVT患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群8.1%、対照薬群8.1%（HR: 0.97, 95%CI: 0.76~1.22）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0.8%及び1.2%であった（HR: 0.65, 95%CI: 0.33~1.28）。急性PE患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群10.3%、対照薬群11.4%（HR: 0.90, 95%CI: 0.76~1.07）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ1.1%及び2.2%であった（HR: 0.49, 95%CI: 0.31~0.79）。

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサパン (N=1,718) n (%)	対照薬 ^(注1) (N=1,711) n (%)	リバーロキサパン (N=2,412) n (%)	対照薬 ^(注1) (N=2,405) n (%)
安全性主要評価項目 ^(注2)	139 (8.1)	138 (8.1)	249 (10.3)	274 (11.4)
重大な出血	14 (0.8)	20 (1.2)	26 (1.1)	52 (2.2)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	129 (7.5)	122 (7.1)	228 (9.5)	235 (9.8)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下)

注1) 最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1日2回との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol, 目標PT-INR: 2.0~3.0）を継続投与

注2) 「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

(本剤の承認用法・用量は、深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は15mg 1日2回、その後は15mg 1日1回である。)

■ 薬効薬理

1. 作用機序¹²⁾

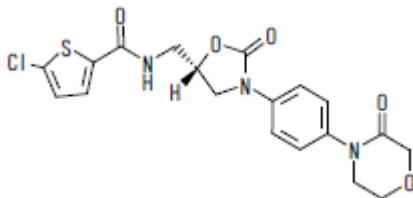
本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない。

2. 抗血栓効果¹²⁻¹⁴⁾

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: リバーロキサパン (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,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)

バラ包装 500錠

15mg PTP包装 100錠(10錠×10), 140錠(14錠×10), 500錠(10錠×50)

バラ包装 500錠

■ 主要文献

- 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)
- Ploeger, B. et al.: バイエル薬品社内資料 [日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定] (2014)
- 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)
- Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料 [日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験] (2014)
- Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料 [日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験] (2014)
- Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料 [急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験] (2010)
- Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料 [急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験] (2012)
- 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致死予防試験] (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・メディカルインフォメーション
〒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

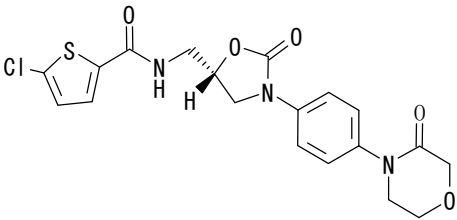
製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社

〒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

「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する申請資料第1部 1.9 参照。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

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	イグザレルト錠 10mg (1錠中リバーロキサバン 10mg 含有) イグザレルト錠 15mg (1錠中リバーロキサバン 15mg 含有)																																																									
毒性	急性； <table border="1" data-bbox="459 1093 1114 1265"> <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 1406 1385 1899"> <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>13週間^b</td> <td>経口</td> <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>13週間^b</td> <td>経口</td> <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	13週間 ^b	経口	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	13週間 ^b	経口	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																																																					
			13週間 ^b	経口	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																																																					
			13週間 ^b	経口	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>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></td> <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 溶融共沈体として投与 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>イヌ</td> <td>52週間</td> <td>経口</td> <td>0、5、15、50</td> <td>雄 50 雌 5</td> <td>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> </tbody> </table> <p>いずれも PEG 6000 溶融共沈体として投与</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>[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] 国内第Ⅲ相試験 [J-ROCKET AF 試験 (試験 12620)] における副作用発現率 (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^増</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^増</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 ^増	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 ^増	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 ^増	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 ^増	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：製造販売（輸入）																																				

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [追加]

化学名・別名																									
構造式																									
効能・効果	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制																								
用法・用量	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。																								
劇薬等の指定																									
市販名及び有効成分・分量																									
毒性																									
副作用	<p>[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制] 国内第Ⅲ相試験 [J-EINSTEIN-DVT 試験 (試験 14568) 及び J-EINSTEIN-PE 試験 (試験 15690) の統合データ] における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) 30/77=39.0%</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>皮下出血</td> <td>8 例 (10.4%)</td> <td>尿中血陽性</td> <td>2 例 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td>鼻出血</td> <td>6 例 (7.8%)</td> <td>肝機能検査異常</td> <td>2 例 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td>血便排泄</td> <td>4 例 (5.2%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝機能異常</td> <td>2 例 (2.6%)</td> <td></td> <td></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)	皮下出血	8 例 (10.4%)	尿中血陽性	2 例 (2.6%)	鼻出血	6 例 (7.8%)	肝機能検査異常	2 例 (2.6%)	血便排泄	4 例 (5.2%)			肝機能異常	2 例 (2.6%)				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)																						
皮下出血	8 例 (10.4%)	尿中血陽性	2 例 (2.6%)																						
鼻出血	6 例 (7.8%)	肝機能検査異常	2 例 (2.6%)																						
血便排泄	4 例 (5.2%)																								
肝機能異常	2 例 (2.6%)																								
	等		等																						
会社																									

1.12 モジュール3 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

1.12 モジュール4 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

CTD項目番号	前回提出「0000」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, open-label, two-fold cross-over study to investigate the effect of Japanese meal on safety, tolerability and pharmacokinetics of 15 mg BAY 59-7939 / rivaroxaban tablet given to Japanese healthy male subjects.	Study 15921/A57650	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	バイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.1.1.2	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 (2.5 mg, 5 mg, 10 mg) in healthy male subjects	Study 12361/PH-36607	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.1	変更なし	Open-Label, Randomized, 3-Period, 3-Treatment Crossover Study of the Relative Bioavailability of Single-Dose Rivaroxaban Administered Orally Whole and as Crushed Tablet and via Nasogastric Tube to Healthy Subjects	Study 16151/R-8736	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.2	新規追加	Proof of Product Equivalence (in vitro) / Rivaroxaban coated tablet 10 mg (AP058/AP005)	T.02.76#009290848_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料
5.3.1.2.3	新規追加	Proof of Product Equivalence (in vitro) / Rivaroxaban coated tablet 15 mg (AP059/BX02E90)	T.02.76#009290849_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.1	変更なし	An Open-Label Study to Estimate the Effect of Multiple Doses of Erythromycin on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of a Single Dose of Rivaroxaban in Subjects with Renal Impairment and Normal Renal Function	Study 15692/R-8735	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.4.2	変更なし	An Open-Label, Non-Randomized, Sequential Two-Treatment Period Study to Explore the Pharmacodynamic Changes When Transitioning From Rivaroxaban to Warfarin	Study 15923/R-8743	■■■■■	20■■.■■.■■ - 20■■.■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.3.3.5.1	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)	12143/PH-34581	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.2	変更なし	Exploratory population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of rivaroxaban in the EINSTEIN CYP cohort study to describe rivaroxaban pharmacokinetics and correlations between rivaroxaban plasma concentrations and pharmacodynamic data in patients using a strong CYP 3A4 inducer	13812/PH-36679	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis	MRR-00292	■■■■■ ■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic pulmonary embolism	A53042	■■■■■ ■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	変更なし	Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thrombolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism.	MRR-00273	■■■■■ ■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	Explorative Analysis of prothrombin time measured by Neoplastin reagent in subjects treated with rivaroxaban (BAY 59-7939) in study 11702 DVT (EINSTEIN DVT)	PH-36329	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.5	変更なし	Analysis of multiple bleeding events in study 11702 DVT (EINSTEIN DVT)	PH-36338	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.6	変更なし	Analysis of the effect of rivaroxaban (BAY 59-7939) on bleedings and efficacy with selected co-medication categories in study SN 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36705	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.3.5.1.7	変更なし	Explorative Analysis of prothrombin time measured by Neoplastin reagent in subjects treated with rivaroxaban (BAY 59-7939) in study 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36706	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.8	変更なし	Analysis of multiple bleeding events in study 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36707	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.9	変更なし	Sensitivity analyses for missing data in 11702 DVT (EINSTEIN DVT)	PH-36751	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.10	変更なし	Sensitivity analyses for missing data in 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36752	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.11	変更なし	Sensitivity analyses for missing data in 11899 (EINSTEIN Extension)	PH-36753	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.12	変更なし	Supplemental INR analyses in 11702 DVT (EINSTEIN DVT)	PH-36754	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.13	変更なし	Supplemental liver analyses in 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36755	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.14	変更なし	Post-hoc analyses of the Einstein-DVT treatment study.	PH-36761	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.15	変更なし	Post-hoc analyses of the Einstein-PE treatment study.	PH-36762	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.16	変更なし	Post-hoc analyses of the Einstein-Extension study	PH-36764	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.17	変更なし	Sensitivity analyses of censoring for time-to-event analyses in the 11702 Einstein-DVT study	PH-36765	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.18	変更なし	Sensitivity analyses of censoring for time-to-event analyses in the 11702 Einstein-PE study	PH-36766	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.19	変更なし	Sensitivity analyses of censoring for time-to-event analyses in the 11899 Einstein-Extension study	PH-36768	■■■■■	-	-	国外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.3.5.1.20	変更なし	Randomized, open-label (double blind among rivaroxaban groups in the initial 3 weeks), parallel-group, active-controlled study of rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep vein thrombosis without symptomatic pulmonary embolism	PH-37602	■■■■■ ■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	パイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.21	変更なし	Randomized, open-label, parallel-group, active-controlled study of rivaroxaban in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, with or without symptomatic deep vein thrombosis	PH-37586	■■■■■ ■■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	パイエル薬品	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.22	変更なし	01_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_1	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.23	変更なし	02_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_2	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.24	変更なし	03_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_3	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.25	変更なし	04_追加解析 照会事項4-3	Additional_4	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.26	変更なし	05_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_5	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.27	変更なし	06_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_6	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.28	変更なし	07_追加解析 照会事項4-3	Additional_7	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.29	変更なし	08_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_8	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.30	変更なし	09_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_9	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.31	変更なし	10_CTD_追加解析 照会事項4-3	Additional_10	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.32	変更なし	11_追加解析 照会事項6	Additional_11	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.33	変更なし	12_追加解析 照会事項6-3	Additional_12	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.34	変更なし	13_追加解析 照会事項6-4	Additional_13	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.35	変更なし	14_追加解析 照会事項8-2	Additional_14	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.36	変更なし	15_追加解析 照会事項8-2	Additional_15	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.37	変更なし	16_追加解析 照会事項8-2	Additional_16	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.38	変更なし	17_追加解析 照会事項8-3	Additional_17	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.39	変更なし	18_追加解析 照会事項8-3	Additional_18	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.40	変更なし	19_追加解析 照会事項8-3	Additional_19	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.41	変更なし	20_追加解析 照会事項8-4	Additional_20	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.42	変更なし	21_追加解析 照会事項8-4	Additional_21	-	-	-	国内	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.3.5.3.6	変更なし	Analysis of the effect of rivaroxaban (BAY 59-7939) on bleedings and efficacy with Selected co-medication categories in pool of studies SN 11702 DVT (EINSTEIN DVT) And SN 11702 PE (EINSTEIN PE)	PH-36718	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.7	変更なし	Oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. Meta-analysis of the Einstein-DVT (SN 11702 DVT) and Einstein-PE (SN 11702 PE) treatment studies	PH-36746	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.8	変更なし	Post-hoc analyses of the Einstein-DVT and Einstein-PE meta-analysis	PH-36763	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.9	変更なし	Sensitivity analyses of censoring for time-to-event analyses in the meta analysis of 11702 Einstein-DVT and Einstein-PE studies	PH-36767	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.10	変更なし	Additional safety report for studies 11702 DVT (EINSTEIN DVT) and 11899 (EINSTEIN EXTENSION)	PH-36312	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.11	変更なし	Bayesian feedback analysis to determine individual exposure for rivaroxaban in study 15960 (J-PE) and 14568 (J-DVT)	17308/R-9314	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.12	変更なし	Integrated Analysis of the study 14568 and 15960	Integrated-J	-	-	Bayer HealthCare AG	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.13	変更なし	Analyses of the incidence of drug related adverse events in the pool of studies 11630, 12620, 11702 DVT, 11702 PE, 14568, 15960, and 11899	Pooled ADR analysis	●	-	Bayer HealthCare AG	国外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.14	変更なし	EMEA_VTE-T_EOP2_BP_App-5_G-ph2_subpop_analysis	Integrated-GPh2	-	-	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.6.1	変更なし	PBRER No. ●	PBRER No. ●	-	20●.●-20●.●	-	国外	社内報告書	評価資料
5.3.6.2	変更なし	イグザレルト錠「第●回新医療用医薬品に関する安全性定期報告調査単位期間（平成●年●月●日～平成●年●月●日）」	第●回安全性定期報告書	-	20●.●-20●.●	-	国内	社内報告書	評価資料
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	-	-	-	-	-	評価資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.3.7.2	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	-	-	-	-	-	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	-	-	-	-	-	評価資料
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	-	-	-	-	-	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	-	-	-	-	-	評価資料
5.4.1	変更なし	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版)	安藤太三ら、Circ J 2009: Suppl. IV:1-68	安藤太三	-	-	-	Circ J 2009: Suppl. IV:1-68	参考資料
5.4.2	変更なし	Increasing Mortality From Pulmonary Embolism in Japan, 1951-2000	Sakuma M et al., Circ J 2002:66:1144-1149	Sakuma M	-	-	-	Circ J 2002:66:1144-1149	参考資料
5.4.3	変更なし	平成23年度 厚生労働省患者調査	厚生労働省大臣官房統計情報部、平成23年度 厚生労働省患者調査	厚生労働省大臣官房統計情報部	-	-	-	平成23年度 厚生労働省患者調査	参考資料
5.4.4	変更なし	肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症 平成21年度 研究奨励分野 研究班名簿・疾患概要	財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症 平成21年度 研究奨励分野 研究班名簿・疾患概要	財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター	-	-	-	肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症 平成21年度 研究奨励分野 研究班名簿・疾患概要	参考資料
5.4.5	変更なし	Deep-vein thrombosis	Lensing AW et al., Lancet 1999:353:479-485	Lensing AW	-	-	-	Lancet 1999:353:479-485	参考資料
5.4.6	変更なし	Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism	Pengo V et al., N Engl J Med 2004:350:2257-2264	Pengo V	-	-	-	N Engl J Med 2004:350:2257-2264	参考資料
5.4.7	変更なし	Below-Knee Elastic Compression Stockings To Prevent the Post-Thrombotic Syndrome	Prandoni P et al., Ann Intern Med 2004:141:249-256	Prandoni P	-	-	-	Ann Intern Med 2004:141:249-256	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.4.8	変更なし	The Epidemiology of Venous Thromboembolism	White RH. Circulation 2003;107(S1):I4-I8	White RH	-	-	-	Circulation 2003:107(S1):I4-I8	参考資料
5.4.9	変更なし	2009年 日本麻酔科学会・肺血栓塞栓症発症調査結果	黒岩政之ら、心臓 2012:44:908-910	黒岩政之	-	-	-	心臓 2012:44:908-910	参考資料
5.4.10	変更なし	わが国における周術期肺血栓塞栓症の8年間の調査成績	黒岩政之、Thrombosis Medicine 2012:2:116-120	黒岩政之	-	-	-	Thrombosis Medicine 2012:2:116-120	参考資料
5.4.11	変更なし	Clinical Characteristics of Acute Pulmonary Thromboembolism in Japan: Results of a Multicenter Registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research	Nakamura M et al, Clin Cardiol 2001:24:132-138	Nakamura M	-	-	-	Clin Cardiol 2001:24:132-138	参考資料
5.4.12	変更なし	Diagnosis, Treatment, and Prevention of Pulmonary Embolism	Goldhaber SZ et al., JAMA 1992:268:1727-1733	Goldhaber SZ	-	-	-	JAMA 1992:268:1727-1733	参考資料
5.4.13	変更なし	Clinical Features of Pulmonary Embolism	Barritt DW et al., Lancet 1961:277:729-732	Barritt DW	-	-	-	Lancet 1961:277:729-732	参考資料
5.4.14	変更なし	Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Guyatt GH et al., Chest 2012:141:7S-47S	Guyatt GH	-	-	-	Chest 2012:141:7S-47S	参考資料
5.4.15	変更なし	Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease	Kearon C et al., Chest 2008:133:454-545	Kearon C	-	-	-	Chest 2008:133:454-545	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.4.16	変更なし	Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98)	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) 1999	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (now: Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP])	-	-	-	Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) 1999	参考資料
5.4.17	変更なし	Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Kahn SR et al, Chest 2012;141:e195S-e226S	Kahn SR	-	-	-	Chest 2012;141:e195S-e226S	参考資料
5.4.18	変更なし	Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians	Qassem A et al., Ann Intern Med 2011;155:625-633	Qassem A	-	-	-	Ann Intern Med 2011;155:625-633	参考資料
5.4.19	変更なし	Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Review)	Hutten BA et al., Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD001367	Hutten BA	-	-	-	Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD001367	参考資料
5.4.20	変更なし	Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Kearon C et al., CHEST 2012;141:e419S-e494S	Kearon C	-	-	-	CHEST 2012;141:e419S-e494S	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.4.21	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 2009:1-91	堀正二	-	-	-	Circ J 2009:1-91	参考資料
5.4.22	変更なし	Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis	Breddin HK et al., N Engl J Med 2001:344:626-631	Breddin HK	-	-	-	N Engl J Med 2001:344:626-631	参考資料
5.4.23	変更なし	Ximelagatran vs Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Treatment of Deep Vein Thrombosis	Fiessinger JN et al., JAMA 2005:293:681-689	Fiessinger JN	-	-	-	JAMA 2005:293:681-689	参考資料
5.4.24	変更なし	Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease	The van Gogh Investigators. N Engl J Med 2007:357:1094-1104	The van Gogh Investigators	-	-	-	N Engl J Med 2007:357:1094-1104	参考資料
5.4.25	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
5.4.26	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 2008:133:546-592	Singer DE	-	-	-	Chest 2008:133:546-592	参考資料
5.4.27	変更なし	Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2008)	小川聡ら、Circ J 2008:72 (Suppl. IV) 1639-1658	小川聡	-	-	-	Circ J 2008:72 (Suppl. IV) 1639-1658	参考資料
5.4.28	変更なし	Multidetector-row computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients	Nakamura M et al., Circ J 2011:75:1424-1432	Nakamura M	-	-	-	Circ J 2011:75:1424-1432	参考資料
5.4.29	変更なし	Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy	Büller HR et al., CHEST 2004:126:401S-428S	Büller HR	-	-	-	CHEST 2004:126:401S-428S	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.4.30	変更なし	Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range	Connolly SJ et al., Circulation 2008:118:2029-2037	Connolly SJ	-	-	-	Circulation 2008:118:2029-2037	参考資料
5.4.31	変更なし	Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial	Wallentin L et al., Lancet 2010:376:975-983	Wallentin L	-	-	-	Lancet 2010:376:975-983	参考資料
5.4.32	変更なし	Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism	Schulman S et al., N Engl J Med 2009:361:2342-2352	Schulman S	-	-	-	N Engl J Med 2009:361:2342-2352	参考資料
5.4.33	変更なし	Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism	The Matisse Investigators. N Engl J Med 2003:349:1695-1702	The Matisse Investigators	-	-	-	N Engl J Med 2003:349:1695-1702	参考資料
5.4.34	変更なし	Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial	Büller HR et al., Lancet 2012:379:123-129	Büller HR	-	-	-	Lancet 2012:379:123-129	参考資料
5.4.35	変更なし	Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism	The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013:369:1406-1415	The Hokusai-VTE Investigators	-	-	-	N Engl J Med 2013:369:1406-1415	参考資料
5.4.36	変更なし	Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism	Agnelli G et al., N Engl J Med 2013:369:799-808	Agnelli G	-	-	-	N Engl J Med 2013:369:799-808	参考資料
5.4.37	変更なし	Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Review)	Erkens PM et al. Cochrane Database Syst Rev 2010:9:CD001100	Erkens PM	-	-	-	Cochrane Database Syst Rev 2010:9:CD001100	参考資料
5.4.38	変更なし	Fondaparinux or Enoxaparin for the Initial Treatment of Symptomatic Deep Venous Thrombosis	Büller HR et al., Ann Intern Med 2004:140:867-873	Büller HR	-	-	-	Ann Intern Med 2004:140:867-873	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0000」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
5.4.39	変更なし	A COMPARISON OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN WITH UNFRACTIONATED HEPARIN FOR ACUTE PULMONARY EMBOLISM	Simonneau G et al., N Engl J Med 1997:337:663-669	Simonneau G	-	-	-	N Engl J Med 1997:337:663-669	参考資料
5.4.40	変更なし	Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism	Schulman S et al., N Engl J Med 2013:21:368:709-718	Schulman S	-	-	-	N Engl J Med 2013:21:368:709-718	参考資料
5.4.41	変更なし	Secondary Prevention of Venous Thromboembolism with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran	Schulman S et al., N Engl J Med 2003:349:1713-1721	Schulman S	-	-	-	N Engl J Med 2003:349:1713-1721	参考資料
5.4.42	変更なし	Extended Prophylaxis of Venous Thromboembolism with Idraparinux	The van Gogh Investigators. N Engl J Med 2007:357:1105-1112	The van Gogh Investigators	-	-	-	N Engl J Med 2007:357:1105-1112	参考資料
5.4.43	変更なし	Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Agnelli G et al., N Engl J Med 2013:368:699-708	Agnelli G	-	-	-	N Engl J Med 2013:368:699-708	参考資料
5.4.44	変更なし	Current Venous Thromboembolism Management and Outcomes in Japan - Nationwide The Japan Venous Thromboembolism Treatment Registry Observational Study -	Nakamura M et al., Circ J 2014; 78: 708 - 717	Nakamura M	-	-	-	Circ J 2014; 78: 708 - 717	参考資料
5.4.45	変更なし	Bleeding and thrombotic complications of kidney disease	Pavord S et al., Blood Reviews 2011:25:271-278	Pavord S	-	-	-	Blood Reviews 2011:25:271-278	参考資料
5.4.46	変更なし	Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis	Ocak G et al., J Thromb Haemost 2010:8:2428-2435	Ocak G	-	-	-	J Thromb Haemost 2010:8:2428-2435	参考資料
5.4.47	新規追加	Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials	Prins M et al., Lancet Haematol 2014:1:e37-46	Prins M	-	-	-	Lancet Haematol 2014:1:e37-46	参考資料