## 1.7.1 同種同効品一覧表

本承認申請の効能・効果「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、小児 VTE-T）におけるリバーロキサバンの申請品目は以下のとおりである。これらのうち、イグザレルト錠及び細粒分包は、「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」（SPAF）及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人 DVT／PE-T）の効能・効果において既に承認を取得している。これらに加え、口腔内崩壊錠（OD 錠）を「剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」として 2019 年 8 月に承認申請を行い、2020 年 8 月に承認された。

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

上記申請品目の同種同効品には、小児での使用が国内で保険適用上認められている抗凝固薬 [1)] として、ワルファリンカリウムを選択した。更に成人 DVT／PE-T に対して、国内で使用可能な未分画ヘパリン（ヘパリンナトリウム）、間接型非経口抗凝固薬であるフォンダパリヌクスナトリウム、並びに直接作用型経口抗凝固薬 2 剤（アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物）も含めた。ちなみに、リバーロキサバンの小児 VTE-T に関する国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）では、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン及びフォンダパリヌクスが前治療薬及び対照薬として使用されている。

これらの薬剤をリバーロキサバンの同種同効品として、表 1.7- 1　同種同効品一覧に記載し、添付文書の原文を添付する。

- 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する。静脈血栓症及び肺塞栓症を含む血栓塞栓症の治療及び予防に対してされており、小児静脈血栓塞栓症（VTE）に対する標準治療のうちの 1 つである。

  小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安が設定されている。添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意、9.7 小児等」の項には「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。」、「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。」との記載がある（ワーファリン錠及び顆粒）。

| | |
|---|---|
| • 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する。小児に頻用されるが、保険適用はないとされる。添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意、9.7 小児等」の項には「小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。」「低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。」との記載がある（ヘパリン Na 注「モチダ」） |
| • フォンダパリヌクスナトリウム： | 皮下注 5mg 及び 7.5mg が成人 DVT／PE-T の急性期に使用可能である。添付文書の「使用上の注意、７.小児等への投与」の項には「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）。」と記載されている。 |
| • アピキサバン： | リバーロキサバンと同様に直接作用型第Ｘa 因子阻害作用を有する経口抗凝固薬であり、成人 DVT／PE-T に使用可能である。添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意、9.7 小児等」の項には、「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」と記載されている。 |
| • 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直接作用型第Ｘa 因子阻害作用を有する経口抗凝固薬であり、成人 DVT／PE-T に使用可能である。添付文書の「使用上の注意、7.小児等への投与」の項には、「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）。」と記載されている。 |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧**

| 一般的名称 | リバーロキサバン<br>(Rivaroxaban) | リバーロキサバン<br>(Rivaroxaban) | ワルファリンカリウム<br>(Warfarin Potassium) |
|---|---|---|---|
| 販売名 | イグザレルト®錠 10mg<br>イグザレルト®錠 15mg<br>イグザレルト®細粒分包 10mg<br>イグザレルト®細粒分包 15mg<br>イグザレルト®OD 錠 10mg<br>イグザレルト®OD 錠 15mg | イグザレルト®ドライシロップ小児用 51.7 mg<br>イグザレルト®ドライシロップ小児用 103.4 mg | ワーファリン錠 0.5mg<br>ワーファリン錠 1mg<br>ワーファリン錠 5mg<br>ワーファリン顆粒 0.2% |
| 会社名 | バイエル薬品株式会社 | バイエル薬品株式会社 | エーザイ株式会社 |
| 効能又は効果 | 成人<br>• 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<br>• 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<br>小児<br>• 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 | • 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 | • 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防 |
| 添付文書改訂日 | — | — | 2019 年 7 月 |
| 備考 | — | — | — |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧(続き)**

| 一般的名称 | ヘパリンナトリウム<br>(Heparin sodium) | フォンダパリヌクスナトリウム<br>(Fondaparinux Sodium) | アピキサバン<br>(Apixaban) |
|---|---|---|---|
| 販売名 | ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」<br>ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL「モチダ」 | アリクストラ®皮下注 5mg<br>アリクストラ®皮下注 7.5mg | エリキュース®錠 2.5mg<br>エリキュース®錠 5mg |
| 会社名 | 持田製薬株式会社 | アスペンジャパン株式会社 | ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社 |
| 効能又は効果 | • 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<br>• 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 | • 急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療 | • 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<br>• 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 |
| 添付文書改訂日 | 2019 年 12 月 | 2017 年 10 月 | 2020 年 1 月 |
| 備考 | a | a | — |

a：国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）において未分画ヘパリン及びフォンダパリヌクスが前治療薬及び対照薬として使用された（国内では、前治療薬として未分画ヘパリンのみが使用され、国外では低分子量ヘパリンが前治療薬及び対照薬として使用可能であった）。

**表 1.7- 1　同種同効品一覧(続き)**

| | |
|---|---|
| 一般的名称 | エドキサバントシル酸塩水和物<br>(Edoxaban Tosilate Hydrate) |
| 販売名 | リクシアナ®錠 15mg<br>リクシアナ®錠 30mg<br>リクシアナ®錠 60mg<br>リクシアナ®OD 錠 15mg<br>リクシアナ®OD 錠 30mg<br>リクシアナ®OD 錠 60mg |
| 会社名 | 第一三共株式会社 |
| 効能又は効果 | • 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制<br>• 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<br>• 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<br>膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術 |
| 添付文書改訂日 | 2018 年 1 月 |
| 備考 | — |

**参考文献**

1）安河内聰ら、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）

2019年7月改訂（第1版）

最新の添付文書を参照すること。

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873332 |

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

| | 錠0.5mg | 錠1mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 21600AMZ00224000 | 15700AMZ00805000 |
| 販売開始 | 2004年5月 | 1962年5月 |

| | 錠5mg | 顆粒0.2% |
|---|---|---|
| 承認番号 | 15700AMZ00806000 | 22300AMX00795000 |
| 販売開始 | 1976年12月 | 2011年12月 |

経口抗凝固剤
日本薬局方ワルファリンカリウム錠

# 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

Warfarin tablets

ワルファリンカリウム顆粒

# ワーファリン顆粒0.2%

Warfarin granules

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**1．警告**

**本剤とカペシタビンとの併用により、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。［10.2参照］**

**2．禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 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）［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。］
**2.2** 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）［出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。］
**2.3** 重篤な腎障害のある患者［9.2.1参照］
**2.4** 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
**2.5** 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こともある。］
**2.6** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
**2.7** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
**2.8** 骨粗鬆症治療用ビタミン$K_2$（メナテトレノン）製剤を投与中の患者［8.5、10.1参照］
**2.9** イグラチモドを投与中の患者［10.1参照］
**2.10** ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者［10.1参照］

**3．組成・性状**

**3.1 組成**

| 販売名 | 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% |
|---|---|---|---|---|
| 有効成分 | 1錠中<br>ワルファリンカリウム0.5mg | 1錠中<br>ワルファリンカリウム1mg | 1錠中<br>ワルファリンカリウム5mg | 0.5g中<br>ワルファリンカリウム1mg |
| 添加剤 | 黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 黄色5号アルミニウムレーキ、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール |

**3.2 製剤の性状**

| 販売名 | | 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% |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | | 素錠（割線入り） | 素錠（割線入り） | 素錠（割線入り） | 顆粒剤 |
| 識別コード | | ∈255 | ∈256 | ∈257 | |
| 外形 | 表 |  |  |  | |
| | 裏 |  |  |  | |
| | 側面 |  |  |  | |
| 直径（mm） | | 7.6 | 8.1 | 8.6 | |
| 質量（mg） | | 144 | 190 | 210 | |
| 厚さ（mm） | | 2.8 | 3.1 | 3.0 | |
| 色 | | 淡黄色 | 白色 | わずかに赤味をおびた橙色 | 暗赤色 |

**4．効能又は効果**

**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**

**6．用法及び用量**

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。
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。
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、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。
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1～5mg1日1回である。
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

**7．用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 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。
**7.2** 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。

7.3 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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 出血等の副作用があらわれることがあるので、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）を実施し、血液凝固能管理を行うこと。[11.1.1参照]

8.5 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。
[2.8、10.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 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**
本剤の作用が増強されることがある。

**9.1.2 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。

**9.1.3 産褥婦**
出血しやすく、出血量が多くなることがある。

**9.1.4 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者**
甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、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。

### 9.2 腎機能障害患者

**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**
投与しないこと。本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。[2.3参照]

### 9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**
投与しないこと。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。[2.4参照]

### 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性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。

### 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。[2.7参照]

### 9.6 授乳婦
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。

### 9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 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。ビタミンK欠乏時の新生児に投与した場合、本剤の作用が増強されるおそれがある。新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者
用量に注意し慎重に投与すること。本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。[16.3参照]

## 10. 相互作用

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。[16.4参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 骨粗鬆症治療用ビタミン$K_2$製剤<br>メナテトレノン<br>（グラケー）<br>[2.8、8.5参照] | 本剤の効果を減弱する。<br>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<br>（ケアラム、コルベット）<br>[2.9参照] | 本剤の作用を増強することがある。<br>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。 | 機序は不明である。 |
| ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）<br>（フロリードゲル経口用、フロリードF注、オラビ錠口腔用）<br>[2.10参照] | 本剤の作用を増強することがある。また、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。<br>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、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与しないこと。 | ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|
| 催眠鎮静剤 | バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤<br>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<br>トリクロホスナトリウム | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| 抗てんかん剤 | カルバマゼピン<br>プリミドン | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 |
| | フェニトイン<br>ホスフェニトインナトリウム水和物 | 本剤の作用を減弱又は増強することがある。<br>また、フェニトインの作用を増強することがある。<br>併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。<br>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。<br>本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。 |
| | エトトイン | 本剤の作用を増強することがある。<br>また、エトトインの作用を増強することがある。<br>併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。<br>本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。 |
| | バルプロ酸ナトリウム | 本剤の作用を増強することがあるので、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因子（フィブリノゲン）の肝生合成を減弱させる。<br>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。<br>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |

| 薬剤名等 | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|
| 解熱鎮痛消炎剤 | アセトアミノフェン | 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。 | 機序は不明である。 |
| | セレコキシブ | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。<br>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。 |
| | トラマドール塩酸塩 | | 機序は不明である。 |
| | プコローム | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| | メロキシカム<br>ロルノキシカム | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。<br>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。<br>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。<br>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| | アスピリン<br>イブプロフェン<br>インドメタシン<br>インドメタシン ファルネシル<br>エトドラク<br>ケトプロフェン<br>サリチル酸類<br>ジクロフェナクナトリウム<br>スリンダク<br>ナブメトン<br>ナプロキセン<br>ピロキシカム<br>フルルビプロフェン<br>メフェナム酸<br>モフェゾラク<br>ロキソプロフェンナトリウム水和物等 | | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。<br>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。<br>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| 精神神経用剤 | トラゾドン塩酸塩 | 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。 | 機序は不明である。 |
| | メチルフェニデート塩酸塩 | 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。 | |
| | 三環系抗うつ剤<br>アミトリプチリン塩酸塩等 | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）<br>パロキセチン塩酸塩水和物<br>フルボキサミンマレイン酸塩等 | | 相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）<br>デュロキセチン塩酸塩等 | | 相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。 |
| | モノアミン酸化酵素阻害剤 | | 機序は不明である。 |
| 不整脈用剤 | アミオダロン塩酸塩 | 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CYP2C9を阻害する。<br>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。 |
| | プロパフェノン塩酸塩 | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | キニジン硫酸塩水和物 | | 機序は不明である。 |
| 高脂血症用剤 | コレスチラミン | 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。<br>相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。 |
| | シンバスタチン<br>フルバスタチンナトリウム<br>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。 | 機序は不明である。 |
| | フィブラート系：ベザフィブラート | | 相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 |
| | フィブラート系：クリノフィブラート<br>クロフィブラート<br>フェノフィブラート等 | | 機序は不明である。 |
| | デキストラン硫酸エステルナトリウム | | 相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。 |
| 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 | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。 |
| 鎮吐剤 | アプレピタント<br>ホスアプレピタントメグルミン | 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。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。 |
| ホルモン剤 | 副腎皮質ホルモン<br>プレドニゾロン等 | 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。<br>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<br>レボチロキシンナトリウム水和物等 | 甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤がビタミンK依存性血液凝固因子の異化を促進する。 |
| | 抗甲状腺製剤<br>チアマゾール等 | 本剤の作用を増強することがある。<br><br>甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し、見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。<br>併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。<br>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。<br>相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。 |

| 薬剤名等 | | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|---|
| ホルモン剤 | グルカゴン | | 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。 | 機序は不明である。 |
| | 蛋白同化ステロイド<br>ナンドロロンデカン酸エステル等 | | | |
| | ダナゾール | | | 相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。<br>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。<br>相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。 |
| | 男性ホルモン<br>メチルテストステロン等 | | | 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。 |
| 痔疾用剤 | トリベノシド<br>トリベノシド・リドカイン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| ビタミン剤 | ビタミンK及びビタミンK含有製剤 | フィトナジオン（ビタミン$K_1$） | 本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。 |
| | | メナテトレノン（ビタミン$K_2$） | | |
| | | 経腸栄養剤<br>高カロリー輸液用総合ビタミン剤等 | | |
| 抗血栓剤 | 血液凝固阻止剤 | ヘパリンナトリウム<br>ヘパリンカルシウム | 相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。 |
| | | 低分子量ヘパリン<br>ダルテパリンナトリウム等<br>ヘパリノイド<br>ダナパロイドナトリウム | | 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子等）阻害作用による。 |
| | | Xa阻害剤<br>フォンダパリヌクスナトリウム<br>エドキサバントシル酸塩水和物<br>リバーロキサバン<br>アピキサバン | | 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。 |
| | | 抗トロンビン剤<br>アルガトロバン水和物<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 | | 相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。 |
| | 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 | アスピリン | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。<br>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。<br>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| | | イコサペント酸エチル<br>オザグレルナトリウム<br>クロピドグレル硫酸塩<br>サルポグレラート塩酸塩<br>シロスタゾール<br>チカグレロル<br>チクロピジン塩酸塩<br>プラスグレル塩酸塩<br>ベラプロストナトリウム<br>リマプロストアルファデクス等 | 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。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 |
| | 血栓溶解剤 | ウロキナーゼ<br>アルテプラーゼ<br>モンテプラーゼ等 | | 相手薬剤のフィブリン溶解作用による。 |
| | アンチトロンビン製剤 | | | 相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。 |
| | 乾燥濃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。 |
| | 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。 |
| | バトロキソビン | | | 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。 |
| 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。 |
| | 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。 |
| | ベンズブロマロン | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| 酵素製剤 | プロナーゼ<br>ブロメライン | | 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。 |
| 糖尿病用剤 | スルホニル尿素系糖尿病用剤<br>グリベンクラミド<br>グリメピリド<br>クロルプロパミド<br>トルブタミド等 | | 本剤の作用を増強することがある。<br>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。<br>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。<br>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 | | 動物実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。 | 機序は不明である。 |
| | 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<br>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。<br>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。<br>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<br>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 | | | 機序は不明である。 |

| 薬剤名等 | | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|---|
| 抗腫瘍剤 | 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。 | 機序は不明である。 |
| | 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、テガフール・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。 | |
| | フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 | カペシタビン[1.参照] | | 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<br>テガフール<br>テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム等 | | 機序は不明である。 |
| | イマチニブメシル酸塩 | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| アレルギー用薬 | トラニラスト | | 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。 | 機序は不明である。 |
| | オザグレル塩酸塩水和物 | | 相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 |
| 抗生物質製剤 | アミノグリコシド系 | | 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。 |
| | 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<br>クラリスロマイシン<br>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。 |
| | | アジスロマイシン<br>テリスロマイシン等 | | 機序は不明である。 |
| 抗結核薬 | リファンピシン | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 |
| | アミノサリチル酸類<br>パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等 | | 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。 | 機序は不明である。 |
| | イソニアジド | | | 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 | 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。 |
| | | オフロキサシン<br>シプロフロキサシン<br>ノルフロキサシン<br>レボフロキサシン水和物等 | | 機序は不明である。 |
| | サルファ剤及びその配合剤<br>スルファメトキサゾール・トリメトプリム<br>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。 |
| | アゾール系抗真菌剤 | イトラコナゾール<br>フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>ボリコナゾール<br>ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）等 | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| 抗HIV薬 | ネビラピン | | 本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3Aに影響する。 |
| | サキナビル<br>サキナビルメシル酸塩<br>デラビルジンメシル酸塩<br>ホスアンプ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 | | | 機序は不明である。 |
| | リトナビル<br>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 | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| その他の医薬品 | ボセンタン水和物 | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。 |
| | 納豆菌含有製剤 | | | 納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。 |
| | インターフェロン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 |
| | ジスルフィラム | | | |
| | イブリフラボン | | | 機序は不明である。 |
| 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。<br>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。 |
| | ビタミンK含有食品 | 納豆<br>クロレラ食品<br>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依存性凝固因子生合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。 | |

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 出血**（頻度不明）

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。本剤の抗凝固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製剤の投与を考慮すること。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、プロトロンビン複合体の静注又は新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。これらの場合には血栓再発に対し十分注意すること。[8.4参照]

**11.1.2 皮膚壊死**（頻度不明）

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、微小血栓を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。

**11.1.3 カルシフィラキシス**（頻度不明）

周囲に有痛性紫斑を伴う有痛性皮膚潰瘍、皮下脂肪組織又は真皮の小～中動脈の石灰化を特徴とするカルシフィラキシスがあらわれ、敗血症に至ることがある。

**11.1.4 肝機能障害、黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-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。

**11.2 その他の副作用**

| | 頻度不明 |
|---|---|
| 過敏症 | 発疹、瘙痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱 |
| 肝　臓 | AST、ALT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 |

**13. 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効し、一般的には数時間以内で回復する[1]。

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

〈製剤共通〉

**14.1.1** 使用上の注意に該当する記載内容の他、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。

(1)必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れた時の対応の仕方も併せて）。

(2)定期的に診察を受け、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）を必ずしてもらうこと。

(3)手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談すること。

(4)創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。

(5)納豆、クロレラ食品及び青汁は本剤の抗凝固作用を減弱させるので避けることが望ましい[2)～4)]。

(6)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。

**14.1.2** 患者用説明書、患者携帯用の抗凝固薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いること。

＜ワーファリン錠＞

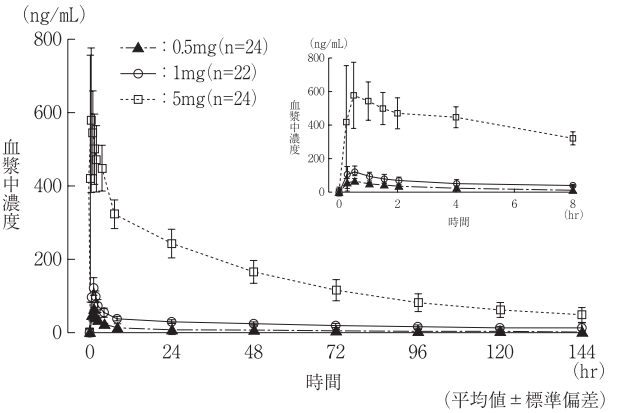
**14.1.3** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

＜ワーファリン錠＞

健康成人男子（*CYP2C9 *1/*3*及び**3/*3*遺伝子型を示さない者）に本剤0.5mg、1mg又は5mgを絶食下単回経口投与した際、投与後0.5時間で最高血漿中濃度（$C_{max}$）に到達し、55～133時間の半減期で消失した[5)]。




(平均値±標準偏差)

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の平均血漿中濃度推移

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}144}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 | 24 | 69±17 | 0.50 (0.25－2.00) | 1734±321 | 133±42 |
| 1 | 22 | 135±32 | 0.50 (0.25－1.00) | 3442±570 | 95±27 |
| 5 | 24 | 685±173 | 0.50 (0.25－4.00) | 21669±3851 | 55±12 |

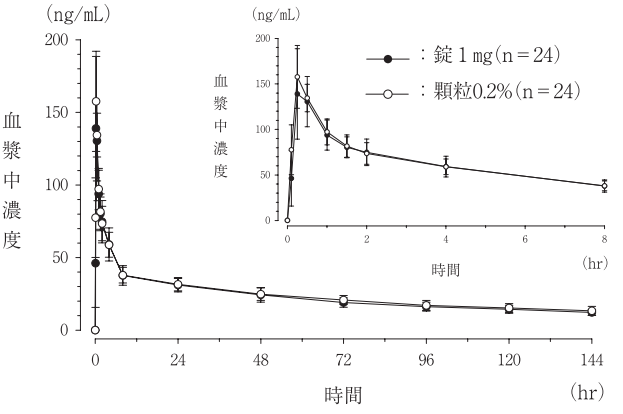
平均値±標準偏差、$t_{max}$は中央値（最小値-最大値）

＜ワーファリン顆粒＞

健康成人男子（*CYP2C9*1/*3*及び**3/*3*遺伝子型を示さない者）にワーファリン顆粒0.2%0.5g又はワーファリン錠1mg（いずれもワルファリンカリウムとして1mg）を絶食下単回経口投与した際の平均血漿中ワルファリン濃度を図に示す。

また、ワルファリンの薬物動態パラメータを表に示す。

いずれの製剤を投与した際も、投与後0.25時間で最高血漿中濃度に到達し、102～106時間の半減期で消失する類似した血漿中濃度推移を示した。




(平均値±標準偏差)

ワーファリン顆粒0.2%0.5g及び錠1mg単回経口投与時の平均ワルファリン血漿中濃度推移

ワーファリン顆粒0.2%0.5g及び錠1mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 製剤 | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}144}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 顆粒0.2% 0.5g | 24 | 163±27 | 0.25 (0.25-0.50) | 3497±476 | 102±32 |
| 錠1mg | 24 | 157±27 | 0.25 (0.25-2.00) | 3366±499 | 106±52 |

平均値±標準偏差、$t_{max}$は中央値（最小値-最大値）

**16.2 吸収**

本薬は、経口投与後、上部消化管より極めて良く吸収される[6)]（外国人データ）。

**16.3 分布**

血漿中では97%がアルブミンと結合して存在する[6)]（外国人データ）。［9.8参照］

**16.4 代謝**

本薬の代謝は、アセトニル基の還元によるワルファリンアルコールへの変換と6 - あるいは7 - ヒドロキシワルファリンが主である[7),8)]（外国人データ）。

本薬の代謝に関与する主な肝薬物代謝酵素CYPの分子種はCYP2C9（光学異性体のS体）であり、CYP1A2、CYP3A4（光学異性体のR体）も関与することが報告されている[9)]（外国人データ）。［10.参照］

**16.5 排泄**

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量である[6](外国人データ)。

## 17. 臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**17.1.1 国内臨床成績（静脈血栓に対する効果）**

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効であった[10]。

**17.1.2 海外臨床成績（静脈血栓に対する効果）**

血栓性静脈炎、心筋梗塞、冠不全及び肺梗塞の患者の症候の消失に有効であった[11]。

**17.1.3 海外臨床試験（心筋梗塞における冠状動脈閉塞に対する効果）**

急性心筋梗塞入院患者92例を対象に、心筋梗塞後の腓静脈血栓症の予防効果について検討した。その結果トロンボテスト値5～15%に維持した投与群は、静脈血栓症検出3例（6.5%）で、非投与群の10例（22%）に比較して有意（$p<0.05$）な抗血栓効果を認めた[12]。

また、近年の長期抗凝固薬療法の無作為臨床試験成績として、心筋梗塞患者1,214例を対象とし、プラセボ投与群に比べ全死亡率、再梗塞、脳血管障害の各々の減少率は、24%（$p=0.027$）、34%（$p=0.0007$）、55%（$p=0.0015$）であったとの報告がある[13]。

**17.1.4 海外臨床試験（非弁膜症性心房細動における脳塞栓症等の全身性塞栓症の予防に対する効果）**

5つの大規模無作為臨床試験での塞栓症の年間発症率は、対照群が3.0～7.4%であったのに対し、本薬投与群で0.4～2.5%であり、その減少率は42～86%であった[14)～18)]。

本剤低用量と抗血小板剤の併用群と、本剤の通常用量群との脳梗塞、全身性塞栓の年間発現率を比較した。年間発現率は併用群では7.9%、通常用量群では1.9%であった[19]。

**17.1.5 国内臨床成績（人工弁置換術後の抗凝固薬療法に対する成績）**

1,000例を超える人工弁置換術後の抗凝固薬療法の報告で血栓塞栓症の年間発症率は1.4%との成績が報告されている[20]。

## 18. 薬効薬理

**18.1 作用機序**

本薬は、ビタミンK作用に拮抗し肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子(プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、及び第Ⅹ因子)の生合成を抑制して抗凝固効果及び抗血栓効果を発揮する。

また、本薬によって血中に遊離するPIVKA（Protein induced by Vitamin K absence or antagonist：プロトロンビン前駆体）が増加することにより抗凝固作用及び血栓形成抑制作用を持つ[21]。

**18.2 抗凝固作用**

本薬は、ウサギに2mg／kgを経口投与した後6～18時間にわたってプロトロンビン時間の延長が認められた[22]。

**18.3 血栓形成抑制作用**

家兎の頸動脈を結紮して血栓を形成させ、本薬を13～20mg／kg／週の用量で10～30日間投与し、血栓成長におよぼす影響を検討した結果、プロトロンビン活性が15%以下に抑制された例では血栓重量が有意に減少した[23]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ワルファリンカリウム（Warfarin Potassium）

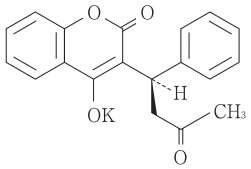
化学名：Monopotassium（*IRS*）-2-oxo-3-（3-oxo-1-phenylbutyl）chromen-4-olate

分子式：$C_{19}H_{15}KO_4$

分子量：346.42

性　状：ワルファリンカリウムは白色の結晶性の粉末である。
本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすい。
本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。
本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは7.2～8.3である。
本品は光によって淡黄色となる。
本品の水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

構造式：




及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

〈ワーファリン錠〉

**20.1** バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること（光により変色及び含量の低下を認めることがある。なお、錠0.5mgのPTPはUVカットフィルムを使用している)。

**20.2** 錠0.5mg、錠5mgは錠剤に褐色や赤橙色の斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

〈ワーファリン顆粒〉

**20.3** 開栓後は光を遮り保存すること（光により含量の低下を認めることがある)。

**20.4** 本剤は、顆粒表面に白色の付着物が見られることがあるが、添加物によるものである。

## 22. 包装

〈ワーファリン錠0.5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］、100錠（ボトル、バラ)、500錠（ボトル、バラ)、1,000錠［10錠（PTP）×100］

〈ワーファリン錠1mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］、100錠（ボトル、バラ)、500錠（ボトル、バラ)、1,000錠［10錠（PTP）×100］

〈ワーファリン錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］、100錠（ボトル、バラ）

〈ワーファリン顆粒0.2%〉

100g（ボトル）

## 23. 主要文献


1) 安永幸二郎：内科宝函，1970；17（9）：279-283 ［WF-0371］
2) 工藤龍彦ら：医学のあゆみ，1978；104（1）：36-38 ［WF-0005］
3) 須田光明：日本内科学会雑誌，1993；82（2）：137 ［WF-0742］
4) 坂牧成恵ら：食品衛生学雑誌，2006；47（2）：85-88 ［KY-0162］
5) 土肥口泰生ら：薬理と治療，2008；36（5）：401-409 ［WF-2800］
6) O'Reilly，R.A. et al.: Thromb. Diath. Haemorrh.，1964；1（1）：1-22 ［WF-0036］
7) Banfield，C. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol.，1983；16（6）：669-675 ［WF-0399］
8) Lewis，R.J. et al. : J. Clin. Invest.，1970；49（5）：907-913 ［WF-0037］
9) Kaminsky，L. S. et al.:Pharmacol. Ther.，1997；73（1）：67-74 ［WF-1010］
10) 大野恭信：臨床眼科，1964；18（1）：37-42 ［WF-0040］
11) Nodine，J.H. et al. : Penn. Med. J.，1961；64：192-197 ［WF-0039］
12) Wray，R. et al. : N. Engl. J. Med.，1973；288（16）：815-817 ［WF-0042］
13) Smith，P. et al. : N. Engl. J. Med.，1990；323（3）：147-152 ［WF-0908］
14) Petersen，P. et al.: Lancet，1989;1(8631):175-179 ［WF-0518］
15) Kistler，J. P.:N. Engl. J. Med.，1990；323（22）：1505-1511 ［WF-0663］
16) Ezekowitz，M. D. et al.:N. Engl. J. Med.，1992；327（20）：1406-1412 ［WF-0709］
17) McBride，R.:Circulation，1991；84（2）：527-539 ［WF-0782］
18) McBride，R.:Lancet，1994；343（8899）：687-691 ［WF-0813］
19) McBride，R. et al.:Lancet，1996;348(9028):633-638 ［WF-0979］
20) Nakano，K. et al. : Ann. Thorac. Surg.，1994；57（3）：697-703 ［WF-0917］
21) 青﨑正彦：循環器科，1981；10（3）：218-228 ［WF-0017］
22) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌，1971；67（4）：412-418 ［KTZ-0030］
23) Zweifler，A.J. : Angiology，1968；19（3）：135-140 ［WF-0818］

**24．文献請求先及び問い合わせ先**

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

**26．製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

最新の添付文書を参照すること。

N22D
2019年12月改訂（第1版）

**貯　　法**：室温保存
**有効期間**：3年

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873334 |

| | 5千単位/5mL | 1万単位/10mL |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22600AMX00809000 | 22600AMX00810000 |
| 販売開始 | 1962年6月 | 1962年6月 |

血液凝固阻止剤

日本薬局方　ヘパリンナトリウム注射液

生物由来製品
処方箋医薬品注）

# ヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」
# ヘパリンNa注1万単位/10mL「モチダ」

**Heparin Sodium Injection 5,000 units/5mL MOCHIDA**
**Heparin Sodium Injection 10,000 units/10mL MOCHIDA**

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | | ヘパリンNa注 5千単位/5mL 「モチダ」 | ヘパリンNa注 1万単位/10mL 「モチダ」 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 日局　ヘパリン ナトリウム （ブタ腸粘膜由来） | 1バイアル中 5,000単位 | 1バイアル中 10,000単位 |
| 添加剤 | 塩化ナトリウム | 20mg | 40mg |
| | ベンジルアルコール | 50mg | 100mg |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | ヘパリンNa注 5千単位/5mL「モチダ」 | ヘパリンNa注 1万単位/10mL「モチダ」 |
|---|---|---|
| 性状 | 無色～淡黄色澄明の液（水性注射剤） | |
| pH | 5.5～8.0 | |
| 浸透圧比 | 約0.8（0.9%生理食塩液に対する比） | |

## 4. 効能又は効果

**○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**

## 6. 用法及び用量

本剤は、通常、下記の各投与法によって投与されるが、それらは症例または適応領域、目的によって決定される。
通常、本剤投与後、全血凝固時間（Lee-White法）また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。

**〈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または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または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または筋肉内注射する。
なお、筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため、下記の点に配慮すること。
・神経走行部位をさけるように注意すること。
・繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、たと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。
・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〉**
・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時間当り、500～1,500単位を持続的に、または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時間当り1,500～2,500単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。
・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、さらに体外循環時間の延長とともに必要に応じて適宜追加する。体外循環後は、術後出血を防止し、ヘパリンの作用を中和するためにプロタミン硫酸塩を用いる。

**〈輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法〉**
輸血の際の血液凝固の防止には、通常、血液100mLに対して400～500単位を用いる。
血液検査の際の血液凝固の防止にもほぼ同様に、血液20～30mLに対して100単位を用いる。

## 8. 重要な基本的注意

**8.1** 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。［11.1.2 参照］

**8.2** 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。

**8.3** 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。

**8.4** 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こと。特に血液透析、人工心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。［11.1.2 参照］

**8.5** ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがあるので、本剤投与後は血小板数を測定すること。［9.1.5、11.1.3、15.1.2 参照］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血している患者

血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。［11.1.2 参照］

**9.1.2 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には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。[11.1.2 参照]

**9.1.3 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者**
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。[11.1.2 参照]

**9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

**9.1.5 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**
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。HITが発現しやすいと考えられる。[8.5、11.1.3、15.1.2 参照]

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。

**9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

**9.7 小児等**
**9.7.1** 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
**9.7.2** 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。

**9.8 高齢者**
出血の危険性が高まるおそれがある。

## 10. 相互作用
**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤 | 本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。 | 本剤の抗凝固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<br>ウロキナーゼ<br>t-PA製剤　等 | | 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。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>アスピリン<br>ジピリダモール<br>チクロピジン塩酸塩　等 | | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| テトラサイクリン系抗生物質<br>強心配糖体<br>ジギタリス製剤<br>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。 | 機序は不明である。 |
| 筋弛緩回復剤<br>スガマデクスナトリウム | 本剤の抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。 | 作用機序は不明であるが、スガマデクスナトリウム4mg/kgと抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はプロトロンビン時間（PT）の軽度で一過性の延長が認められている。 |

## 11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）
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。

**11.1.2 出血**（頻度不明）
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。[8.1、8.4、9.1.1-9.1.3 参照]

**11.1.3 血小板減少**（頻度不明）、**HIT等に伴う血小板減少・血栓症**（頻度不明）
著明な血小板減少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、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。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。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。[8.5、9.1.5、15.1.2 参照]

**11.2 その他の副作用**

| | 頻度不明 |
|---|---|
| 過敏症 | そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等 |
| 皮膚 | 脱毛、白斑、出血性壊死等 |
| 肝臓 | AST・ALT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） |

## 14. 適用上の注意
**14.1 薬剤投与後の注意**
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。

## 15. その他の注意
**15.1 臨床使用に基づく情報**
**15.1.1** 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って発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。
**15.1.2** 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。[8.5、9.1.5、11.1.3 参照]

## 16. 薬物動態
**16.1 血中濃度**

**16.1.1 静注**
健康成人6名にヘパリンナトリウム注射液5,000単位を静注し、その血中濃度の時間的推移を合成基質S-2222を用いて測定するとき、急速にヘパリン濃度は上昇し、投与後10分より次第に減少して、投与後40分にはおよそ半減した[1)]。

**16.1.2 点滴静注**
健康成人男子5名にヘパリンナトリウム注射液50単位/kgを5%ブドウ糖液250mLに溶解後、3時間かけて点滴静注し、経時的にヘパリン血中濃度推移を測定（合成基質S-2222法）した。投与終了時

（投与開始3時間後）に最高（0.35±0.09単位/mL）に達し、投与終了後は急速に減少し、投与終了3時間後には消失した。また、100単位/kgについても同様の方法で検討するとき、同様の推移パターンを示し、2倍以上の血中濃度（0.85±0.21単位/mL）を示した[2)]。

### 16.3 分布

イヌに、$^{35}S$で標識したヘパリンを静注したとき、総投与量の15～55%が組織内に移行し、肝臓、皮膚、筋肉、腎臓などに広く分布していた[3)]。

### 16.4 排泄

イヌに、$^{35}S$で標識したヘパリンを静注したとき、投与後3～4時間で40%が、投与後96時間で90%が尿中に排泄された[3)]。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

血液凝固系には第Ⅰから第ⅩⅢまでの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キニノーゲンなどが働いているが、多くの因子がこれらを調節している。これらの調節因子のうち、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第Ⅸa～Ⅻa因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する[4)]。

### 18.2 抗血栓作用

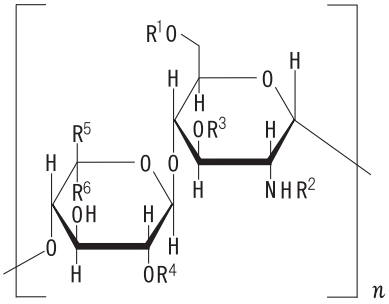
正常状態及びellagic acidによる実験的な過凝固状態のラットにヘパリンを投与した後、下大静脈にプラチナ線を挿入し、実験的血栓を作成して、その血栓量を測定した。両状態において、ヘパリン投与群は非投与群に比較して生成された血栓量は有意に少なかった[5)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

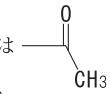
一般的名称：ヘパリンナトリウム（Heparin Sodium）

性　　状：白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。水にやや溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

化学構造式：



$R^1$, $R^3$, $R^4$ = $SO_3Na$ 又は H

$R^2$ = $SO_3Na$ 又は 

$R^5$ = $CO_2Na$ , $R^6$ = H

又は

$R^5$ = H , $R^6$ = $CO_2Na$

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

**〈ヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」〉**

バイアル：5mL×5本、5mL×20本

**〈ヘパリンNa注1万単位/10mL「モチダ」〉**

バイアル：10mL×10本

## 23. 主要文献


1）松尾武文 他：臨床病理. 1983；31（5）：549-552
2）小熊　豊 他：臨床血液. 1986；27（5）：723-729
3）Schaefer, C. et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980；164（1）：69-74
4）第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2016. C－5001-5014
5）Lavelle, S. M. et al.：Ir. J. Med. Sci. 1980；149（1）：266-269


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

※※2017年10月改訂（第６版）
※2017年２月改訂（第５版）

最新の添付文書を参照すること。

ARJH3
日本標準商品分類番号
873339

規制区分：
**処方箋医薬品**
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

合成Xa阻害剤

# アリクストラ®皮下注5mg
# アリクストラ®皮下注7.5mg

Arixtra® Injection

フォンダパリヌクスナトリウム注射液

※※

| | 5mg | 7.5mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00436 | 22300AMX00435 |
| 薬価収載 | 2011年３月 | |
| 販売開始 | 2011年３月 | |
| 再審査結果 | 2016年12月 | |
| 国際誕生 | 2001年12月 | |

**【警　　告】**
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。

**【禁　　忌】**（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
(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。］
(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。］
(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、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。］

## 【組成・性状】

| 販　売　名 | アリクストラ皮下注5mg | アリクストラ皮下注7.5mg |
|---|---|---|
| 容量（1シリンジ中） | 0.4mL | 0.6mL |
| 1シリンジ中のフォンダパリヌクスナトリウム含量 | 5.0mg | 7.5mg |
| 添　加　物 | pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム）、等張化剤（塩化ナトリウム） | |
| 性　　状 | 無色～微黄色の澄明～ほとんど澄明の液 | |
| pH | 5.0～8.0 | |
| 浸 透 圧 比* | 約1 | |

＊生理食塩液に対する比

## 【効能・効果】
急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

### 効能・効果に関連する使用上の注意
ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

## 【用法・用量】
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

### 用法・用量に関連する使用上の注意
(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。
(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。
(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。
(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。
(5) 国内臨床試験において、本剤10mg投与の使用経験はない。体重100kg超で中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満）のある患者等では、1日7.5mgへの減量を考慮すること（「慎重投与」、「臨床成績」の項参照）。
(6) 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低く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を注意深く観察し、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）。

## 【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。］
(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増大するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
(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、出血の危険性が増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）。］
(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、出血の危険性が増大するおそれがある。］
(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）。］
(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

**2．重要な基本的注意**
(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。
(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）。
(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）。
(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。
(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）。
(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。

**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）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **抗凝固剤**<br>ヘパリン<br>低分子ヘパリン<br>ワルファリン等<br>**血小板凝集抑制作用を有する薬剤**<br>アスピリン<br>ジピリダモール<br>チクロピジン塩酸塩等<br>**血栓溶解剤**<br>ウロキナーゼ<br>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。 |

※※4．副作用

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)。

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症を対象とした特定使用成績調査において、202例中14例(6.9%)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10例(5.0%)、肝機能障害3例(1.5%)であった(再審査終了時)。

(1) **重大な副作用**

※※1) **出血**：出血(7.3%)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。

※※2) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害(1.9%)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。

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。

※※(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。

| | 2%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、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎 |
| 皮膚 | 発疹 | 瘙痒 |
| 注射部位 | | 局所反応 |
| 全身症状 | | 発熱、浮腫、胸痛、疲労、下肢痛、潮紅、失神 |
| その他 | | 咳嗽、低カリウム血症、創部分泌、手術部位感染、アレルギー反応、呼吸困難 |

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**

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ので、患者の状態を観察しながら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*in vitro*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[1)]。]

(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。]

**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、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。

処置：出血を伴う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

**9．適用上の注意**

(1) 投与部位

連日皮下注射する場合には、例えば左右の前側腹部と後側腹部に交互に投与するなど、注射部位を変えて行うこと。

(2) 投与時

1)配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。

2)本剤は1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジである。シリンジから気泡を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、気泡を除去しないことが望ましいが、もし除去する場合には、薬液を減じないよう注意すること。

## 【薬物動態】

**1．血中濃度**

健康成人にフォンダパリヌクスナトリウム0.75、2.5、8mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は以下のとおりであった。フォンダパリヌクスは皮下投与後速やかに吸収され、投与後約2時間で最高血中濃度に達し、消失半減期は約14～17時間であった(表-1)。

**表-1　単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ**

| 投与量 | $C_{max}$ (mg/L) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0-\infty}$ (mg・hr/L) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|
| 0.75mg | 0.127±0.015 | 1.8(1.5-2.5) | ―注1) | 17.4±4.47 |
| 2.5mg | 0.335±0.030 | 2.0(1.5-2.5) | 6.62±1.10注2) | 16.1±2.50 |
| 8mg | 0.971±0.125 | 2.0(1.5-2.0) | 16.8±1.54 | 13.8±0.660 |

Mean±SD、n=6、$t_{max}$：中央値(範囲)、注1)算出できず、注2)n=5

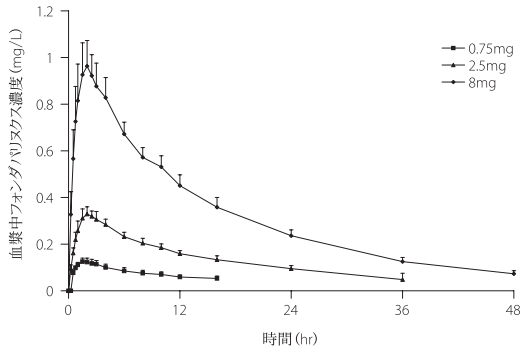



**図-1　単回皮下投与した時の血中フォンダパリヌクス濃度推移**

(Mean±SD、n=6)

フォンダパリヌクスナトリウム0.75～8mgの単回皮下投与において、フォンダパリヌクスの薬物動態はほぼ線形性を示した。また、高齢者に1日1回反復皮下投与した結果、フォンダパリヌクスは投与3日目に定常状態に到達し、反復投与による薬物動態の変化はみられなかった。

急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者にフォンダパリヌクスナトリウム5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50～100kg)を1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリヌクス濃度は、病態及び投与量間による大きな違いはなく、投与前及び投与後2±1時間で、それぞれ、0.485±0.164mg/L及び1.183±0.326mg/L(Mean±SD：病態別、投与量別のデータを併合)であった。

なお、急性肺血栓塞栓症患者及び急性深部静脈血栓症患者(体重100kg超)に10mgを1日1回反復皮下投与した時の定常状態の血中フォンダパリヌクス濃度は、5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50～100kg)の成績と大きな違いはなかった(外国人データ)。

**2．代謝・排泄**

フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与後、投与量の大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人に単回皮下投与した時の投与後120時間までのフォンダパリヌクスの尿中排泄率(投与量に対する%)は、約80%であった。

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、フォンダパリヌクス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た。

フォンダパリヌクスナトリウムはCYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4活性を阻害しない(*in vitro*)[2)]。

**3．腎障害患者における薬物動態(外国人データ)**

腎障害患者にフォンダパリヌクスナトリウム4mgを単回静脈内投与*した結果、クレアチニンクリアランスの低下に伴いフォンダパリヌクスの$AUC_{0-\infty}$が増加し、消失半減期は延長した(表-2)。

**表-2　4mg単回静脈内投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ**

| クレアチニンクリアランス(mL/min)(被験者数) | >90 (n=5) | 61-90 (n=5) | 31-60 (n=5) | 10-30 (n=5) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$(mg/L) | 0.914±0.207 | 1.063±0.240 | 1.052±0.179 | 1.009±0.175 |
| $AUC_{0-\infty}$(mg・hr/L) | 7.6±1.2 | 11.5±2.0 | 18.3±4.7 | 43.8±8.7 |
| $t_{1/2}$(hr) | 13.1±3.6 | 17.9±0.94 | 28.7±7.5 | 71.5±11.7 |
| CL(mL/min) | 7.82±1.21 | 5.22±1.15 | 3.35±0.85 | 1.37±0.29 |
| CLr(mL/min) | 5.51±0.54 | 3.77±1.24 | 2.16±0.59 | 0.54±0.27 |

Mean±SD

＊承認の用法は皮下投与である。

下肢整形外科手術施行患者を、クレアチニンクリアランスを指標として3段階(50mL/min未満、50mL/min以上80mL/min以下、80mL/min超)に分け母集団薬物動態解析した結果、80mL/min超の患者に対する全身クリアランスは、50mL/min以上80mL/min以下の患者で20～28%、50mL/min未満の患者で37～57%低下した。

また、深部静脈血栓症患者の成績でも同様に、クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min未満の患者及び30mL/min以上50mL/min未満の患者の全身クリアランスは、80mL/min以上の患者に比べ、21%及び35%減少した。なお、30mL/min未満の患者では、80mL/min以上の患者に比べ64%減少し、血中濃度の上昇が示唆された。

**4．肝障害患者における薬物動態(外国人データ)**

中等度肝障害患者にフォンダパリヌクスナトリウム7.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、肝機能による影響を受けなかった。

**5．高齢者における薬物動態**

高齢者にフォンダパリヌクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の薬物動態は、健康成人とほぼ類似していた。

**6．相互作用（外国人データ）**

ワルファリン、アスピリン、ピロキシカム（NSAID）、又はジゴキシンと併用投与した時、フォンダパリヌクスナトリウムはいずれの併用薬物の血液凝固系の薬力学活性パラメータにも影響を及ぼさず、またジゴキシンの薬物動態にも影響を与えなかった。また、フォンダパリヌクスの薬物動態は、いずれの併用薬物による影響も受けなかった。

**7．その他の薬物速度論的パラメータ**

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は101％であった。

臨床血中濃度（2μg/mL以下）での血漿蛋白結合率は97～98.6％であり、フォンダパリヌクスは主に血漿中のアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）と結合した[3]。

## 【臨 床 成 績】

(1) 急性肺血栓塞栓症患者における成績（オープンラベル試験）

血行動態の安定している急性肺血栓塞栓症患者41例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム（31例*、用量は体重により規定、50kg未満：5mg、50～100kg：7.5mg、100kg超：10mg）の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン（10例*、APTTがコントロール値の1.5～2.5倍になるよう用量を調節）の持続静脈内投与を原則として5～10日間実施した（初期治療期間）。また、初期治療の開始とともにワルファリンカリウム（PT-INRが1.5～3.0になるよう用量を調節）の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した（継続治療期間）。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓塞栓症の再発が認められた症例は、両群ともになかった。また、初期治療期間中にMajor bleedingが認められた症例は、両群ともになかった。

＊抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群19例、未分画ヘパリン群5例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボーラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

(2) 急性深部静脈血栓症患者における成績（オープンラベル試験）

急性深部静脈血栓症患者39例を対象に、初期治療として、フォンダパリヌクスナトリウム（29例*、用量は体重により規定、50kg未満：5mg、50～100kg：7.5mg、100kg超：10mg）の1日1回皮下投与又は未分画ヘパリン（10例*、APTTがコントロール値の1.5～2.5倍になるよう用量を調節）の持続静脈内投与を原則として5～10日間実施した（初期治療期間）。また、初期治療の開始とともにワルファリンカリウム（PT-INRが1.5～3.0になるよう用量を調節）の併用を開始し、初期治療終了後は90日後まで単独で継続投与した（継続治療期間）。なお、フォンダパリヌクスナトリウム10mgが投与された症例はなかった。初期治療期間及び継続治療期間において、症候性の静脈血栓塞栓症の再発が認められた症例は、両群ともになかった。また、初期治療期間中に、2単位以上の輸血を必要としたMajor bleedingが本剤投与群の1例に認められた。

＊抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前24時間以内のヘパリンの投与は可とした。

フォンダパリヌクスナトリウム群15例、未分画ヘパリン群4例でヘパリンの前投与があった。

なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始はヘパリンの点滴静脈内投与終了から1時間以後、ヘパリンのボーラス静脈内投与終了から2時間以後、ヘパリンの皮下投与から6時間以後との規定を設けた。

## 【薬 効 薬 理】

**1．静脈血栓症モデルに対する効果**

ラットのトロンボプラスチン誘発静脈血栓症モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムは皮下投与により大静脈内の血栓形成を抑制し、そのED$_{50}$は0.20mg/kgであった。ラットの大静脈狭窄血栓症モデル及び大静脈非狭窄血栓症モデルにおいて、静脈内投与により血栓形成を抑制し、それらのED$_{50}$は0.028mg/kg及び0.074mg/kgであった。ウサギのWesslerうっ血性血栓症モデルにおいて、0.17mg/kg以上の皮下投与により、頸静脈内の血栓形成を抑制した。

**2．作用機序**

フォンダパリヌクスはATⅢに高親和性に結合し、ATⅢの抗第Xa因子活性を顕著に増強させる[4]ことにより、トロンビン産生を阻害する。フォンダパリヌクスの作用は第Xa因子に対して選択的であり、ヘパリンとは異なり、ATⅢの抗トロンビン活性をほとんど増強しない[4]。

**3．止血に及ぼす影響**

ラットの皮下出血モデルにおいて、フォンダパリヌクスナトリウムはヘパリンより軽度の、用量依存性のない出血率の増加を示したが、ラットにおける治療係数（皮下出血率を3倍に増加させる用量／血栓形成を50％抑制する用量）はヘパリンや低分子ヘパリンより高値を示した。フォンダパリヌクスナトリウムはマウス及びラットの尾先端切断による出血を増大させたが、その作用はプロタミン硫酸塩の投与により、血栓形成抑制作用に影響することなく抑制された。

**4．HIT抗体との交差反応性**

フォンダパリヌクスは血小板第4因子に対してほとんど結合せず、ヘパリン起因性血小板減少症患者血清と交差反応性を示さなかった。

**5．ヒト血液凝固時間に及ぼす影響**

フォンダパリヌクスナトリウム2.5mg投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、活性化凝固時間（ACT）、プロトロンビン時間（PT-INR）、出血時間、線溶活性といった通常の凝固能検査に臨床上有意な影響はみられなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

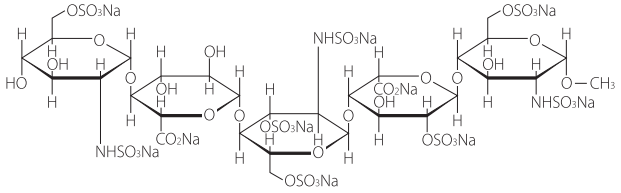
一般名：フォンダパリヌクスナトリウム（Fondaparinux Sodium）

化学名：Decasodium methyl *O*-(2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-sulfoamino-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-*O*-(β-D-glucopyranosyluronic acid)-(1→4)-*O*-(2-deoxy-3,6-di-*O*-sulfo-2-sulfoamino-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-*O*-(2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosyluronic acid)-(1→4)-2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-sulfoamino-α-D-glucopyranoside

分子式：$C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$

分子量：1728.08

構造式：



性　状：白色の粉末である。

## 【取扱い上の注意】

内容液に着色や浮遊物等の異常が認められないことを確認すること。

## 【包　　装】

アリクストラ皮下注　5mg（0.4mL）：10シリンジ

アリクストラ皮下注7.5mg（0.6mL）：10シリンジ

## 【主 要 文 献】


1) Lagrange F, et al.：Thromb Haemost, **87**, 831-835 (2002)
2) Lieu C, et al.：Clin Pharmacokinet, **41**, 19-26 (2002)
3) Paolucci F, et al.：Clin Pharmacokinet, **41**, 11-18 (2002)
4) Olson ST, et al.：J Biol Chem, **267**, 12528-12538 (1992)


## ※【資料請求先】


アスペンジャパン株式会社

〒102-0073　東京都千代田区九段北一丁目８番10号

カスタマーセンター

TEL：0120-161-576

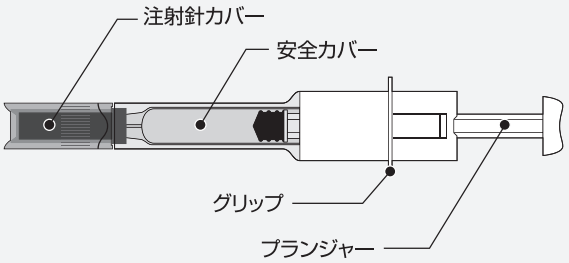
FAX：0120-788-654

アリクストラの使用にあたって

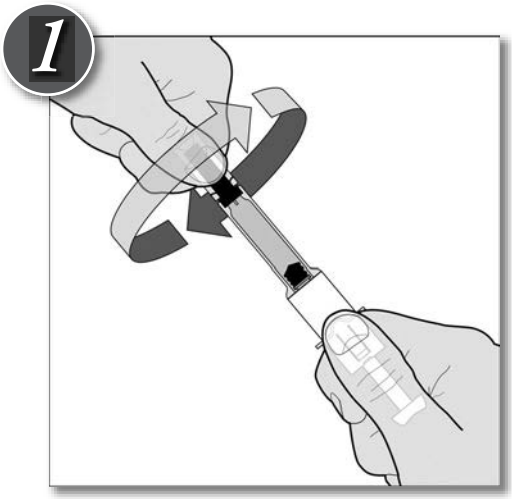
皮下注射以外の目的で使用しないで下さい

- アリクストラは、1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジで、使用後の針刺し事故を防止するための安全装置が付いています。使用にあたっては「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項を参照して下さい。
- 注射針カバーの素材には天然ゴムラテックスが含まれており、アレルギー反応を起こすことがありますので、ご注意下さい。使用にあたっては「重要な基本的注意」の項を参照して下さい。

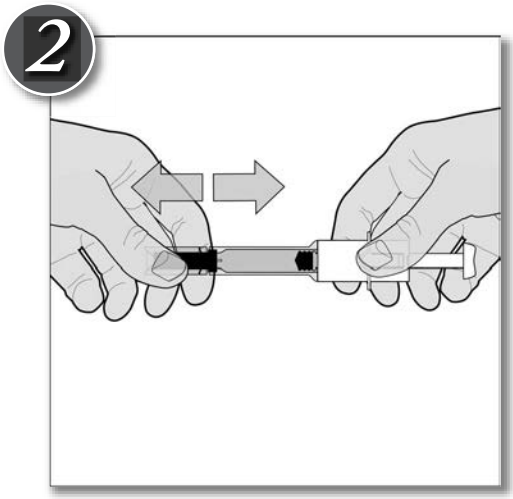
## 安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称




# 安全装置付きプレフィルドシリンジの使い方



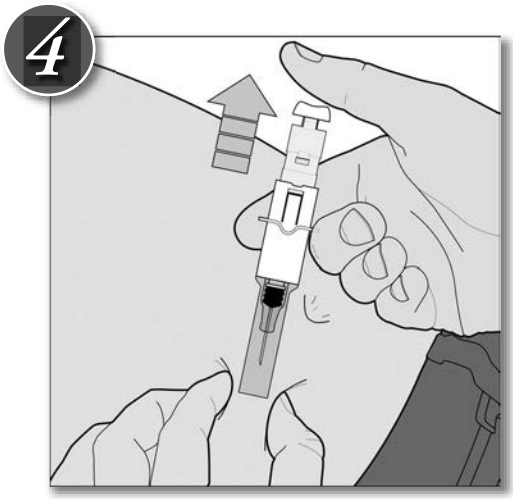

片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバーを回します。




注射針カバーをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。




注射部位を親指と人差し指でつまみ、注射針全体を刺入します。プランジャーを**まっすぐ**に止まるところまでしっかりと押し込み、シリンジ内の薬液がすべて注入されたことを確認します。




プランジャーから指を離すと、自動的にプランジャーが持ち上がり(カチッという音がします)、注射針が安全カバーに格納されます。

※※製造販売元（輸入）
※**アスペンジャパン株式会社**
東京都千代田区九段北一丁目8番10号
http://www.aspenpharma.co.jp

®登録商標

最新の添付文書を参照すること。

＊2020年 1月改訂（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

| | 2.5mg | 5mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22400AMX01496000 | 22400AMX01497000 |
| 販売開始 | 2013年2月 | 2013年2月 |

処方箋医薬品注)

経口FXa阻害剤
アピキサバン錠

# エリキュース®錠2.5mg
# エリキュース®錠5mg
# Eliquis® tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

**＜効能共通＞**

**1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。[2.2、2.3、7.1、7.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.2.2、9.2.4、13.1、13.2参照]**

**＜静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制＞**

**1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈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。**

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**＜効能共通＞**

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］［1.1、8.1、8.2参照］

2.3 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。］［1.1参照］

**＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞**

2.4 腎不全（クレアチニンクリアランス（CLcr）15mL/min未満）の患者［9.2.1参照］

**＜静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制＞**

2.5 重度の腎障害（CLcr 30mL/min未満）の患者［9.2.3参照］

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

| 販売名 | エリキュース錠2.5mg | エリキュース錠5mg |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1錠中<br>アピキサバン2.5mg | 1錠中<br>アピキサバン5mg |
| 添加剤 | 無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び黄色三二酸化鉄 | 無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び三二酸化鉄 |

**3.2 製剤の性状**

| 販売名 | エリキュース錠2.5mg | エリキュース錠5mg |
|---|---|---|
| 性状 | 黄色の円形のフィルムコーティング錠 | 桃色の楕円形のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード | 893 | 894 |
| 外観 |  |  |
| 直径/長径・短径 | 直径6.0mm | 長径9.7mm・短径5.2mm |
| 厚さ | 2.7mm | 3.8mm |
| 重さ | 104mg | 208mg |

**4. 効能又は効果**

**○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制**

**○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制**

**5. 効能又は効果に関連する注意**

**＜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＞**

5.1 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肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

5.2 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の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、リスクとベネフィットを十分考慮すること。［17.1.3参照］

**6. 用法及び用量**

**＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞**

通常、成人には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。

**＜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、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞**

7.1 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。［1.1、17.1.1参照］

・80歳以上［9.8参照］
・体重60kg以下
・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

**＜静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制＞**

7.2 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。［1.1参照］

## 8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 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こと。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。［1.1、2.2、11.1.1参照］

8.2 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。［1.1、2.2参照］

8.3 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。［10.2、15.1.1参照］

8.4 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が非弁膜症性心房細動患者では2.0未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となってから本剤の投与を開始すること。

8.5 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。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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。

8.10 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。

＜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＞

8.11 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 出血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、活動性悪性腫瘍、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）**

出血の危険性が増大するおそれがある。［1.1参照］

**9.1.2 低体重の患者**

出血の危険性が増大するおそれがある。［1.1参照］

### 9.2 腎機能障害患者

＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞

**9.2.1 腎不全（CLcr 15mL/min未満）の患者**

投与しないこと。腎不全（CLcr 15mL/min未満）の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［2.4参照］

**9.2.2 腎障害（CLcr 15～50mL/min）のある患者**

出血の危険性が増大するおそれがある。［1.1参照］

＜静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制＞

**9.2.3 重度の腎障害（CLcr 30mL/min未満）のある患者**

投与しないこと。重度の腎障害（CLcr 30mL/min未満）のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［2.5参照］

**9.2.4 腎障害（CLcr 30～50mL/min）のある患者**

出血の危険性が増大するおそれがある。［1.1参照］

### 9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重度の肝障害のある患者**

重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マウス[1]、ラット[2),3)]及びウサギ[4)]）で胎児への移行が認められている。

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている[5)]。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

一般に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。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、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。［7.1、16.6.3参照］

## 10. 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。［16.4、16.5参照］

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く）<br>イトラコナゾール<br>ボリコナゾール等<br>HIVプロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル等<br>［16.7.1参照］ | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の減量（1回10mgの場合は5mg、1回5mgの場合は2.5mg）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。 | これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に阻害するため、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。 |
| マクロライド系抗菌薬<br>クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>等<br>フルコナゾール<br>ナプロキセン<br>ジルチアゼム<br>［16.7.2、16.7.3参照］ | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | これらの薬剤のCYP3A4及び/又は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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| リファンピシン<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>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<br>[16.7.4参照] | 本剤の血中濃度が減少するおそれがある。静脈血栓塞栓症患者に対して併用した場合、本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。 | これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウがCYP3A4及びP-糖蛋白を同時に強力に誘導するため、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>アスピリン<br>クロピドグレル硫酸塩<br>ジピリダモール<br>チクロピジン塩酸塩<br>シロスタゾール<br>オザグレルナトリウム等<br>[8.3、15.1.1参照] | 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。 | 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<br>ワルファリンカリウム<br>未分画ヘパリン<br>ヘパリン誘導体<br>低分子ヘパリン<br>エノキサパリンナトリウム<br>フォンダパリヌクスナトリウム<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩<br>アルガトロバン水和物等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ<br>t-PA等<br>非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>ジクロフェナクナトリウム<br>ナプロキセン等<br>デフィブロチドナトリウム<br>[16.7.3、16.7.5参照] | 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。出血の徴候を十分に観察すること。 | |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.6%）、眼内出血（0.3%）等の出血があらわれることがある。[1.1、8.1参照]

#### 11.1.2 間質性肺疾患（頻度不明）

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。

#### 11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | | | 過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等） |
| 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、胸郭及び縦隔障害 | 鼻出血 | 喀血、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、悪心 | 直腸出血、痔出血、後腹膜出血、吐血、マロリー・ワイス症候群、出血性消化性潰瘍 |
| 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、不規則月経 | 不正出血、尿生殖器出血、月経過多 |
| 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、血管偽動脈瘤 |
| 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、水疱、点状出血、皮膚びらん | 斑状出血、出血性皮膚潰瘍 |
| 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増加、末梢性浮腫、動悸 | 適用部位出血、注射部位血腫、血管穿刺部位血腫 |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。[1.1参照]

### 13.2 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[6]。

血液透析による除去は有効ではない。

出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。[1.1、16.6.1参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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[7]。[8.3、10.2参照]

＊15.1.2 海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインI抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした直接作用型経口抗凝固薬（リバーロキサバン）とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、リバーロキサバン群では59例中7例に認められたとの報告がある[8]。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

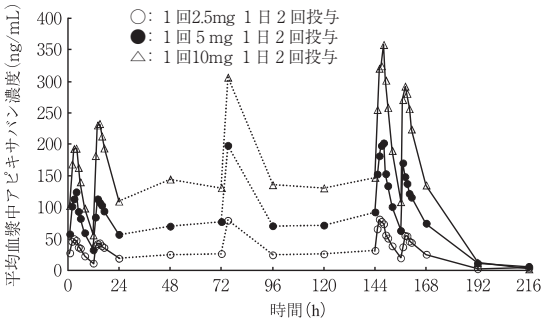
健康成人に、アピキサバン2.5及び10mg（各投与量12例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後3～3.5時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～8時間であった[9]。

| 投与量 (mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | $T_{max}$ (h) | $T_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 2.5 | 52.5 (16) | 466 (17)※ | 3.50 (1.5, 6.0) | 6.12 (1.21)※ |
| 10 | 175.7 (22) | 1628 (18) | 3.00 (1.0, 6.0) | 8.11 (4.18) |

各投与量12例、$C_{max}$及び$AUC_{0-\infty}$は幾何平均値（変動係数%）、$T_{max}$は中央値（範囲）、※N＝10
$T_{1/2}$は算術平均値（標準偏差）
$C_{max}$：最高血漿中濃度
$AUC_{0-\infty}$：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$：消失半減期

#### 16.1.2 反復投与

健康成人6例に、アピキサバン1回2.5、5及び10mg 1日2回反復投与したとき、投与3日目に定常状態に到達し、累積係数は1.7～2.0であった[10]。




### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人22例において、絶食時及び食後にアピキサバンを5mg単回経口投与したとき、食後投与における$C_{max}$及びAUCは、絶食時と比較してそれぞれ約15%及び約20%減少した[11]（外国人データ）。

#### 16.2.2 バイオアベイラビリティ

アピキサバンの投与量10mgまでの絶対バイオアベイラビリティは約50%であった[12),13)]（外国人データ）。

### 16.3 分布

健康成人6例を対象にアピキサバン0.5～5mgを静脈内注)単回投与した時の分布容積は、約21Lであった。アピキサバンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.7～0.8であった。アピキサバンの血清蛋白結合率は、約87%であった[13)-15)]（外国人データ）。

### 16.4 代謝

3-オキソピペリジニル基のO-脱メチル化及び水酸化がアピキサバンの主な代謝部位である。未変化体が活性本体であり、その代謝物は薬理活性を持たない[16)]。アピキサバンは、主にCYP3A4/5によって代謝され、CYP1A2、2C8、2C9、2C19及び2J2の寄与は小さい[17)]。［10.参照］

### 16.5 排泄

アピキサバンは、複数の経路で消失する。アピキサバンの全身クリアランスは、約3.3L/hである。$^{14}$C-アピキサバンを健康被験者に経口投与したとき、投与された放射能の約25%が代謝物として主として糞中に回収された。未変化体の尿中排泄は全身クリアランスの約27%を占め、胆汁中排泄及び腸での分泌の寄与も観察されている[13),14),18)]（外国人データ）。アピキサバンはP-糖蛋白及びBCRPの基質となる[19)]。［10.参照］

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害者

軽度（CLcr：51～80mL/min、10例）、中等度（CLcr：30～50mL/min、7例）及び重度（CLcr：15～29mL/min、7例）の腎機能障害を有する被験者への投与において、アピキサバンのAUCは、正常なCLcrの被験者と比較して、それぞれ16、29及び44%増加した（回帰モデルによる推定値）[20)]（外国人データ）。
末期腎疾患（ESRD）を有する被験者に血液透析直後にアピキサバン5mgを単回投与したとき、AUCは腎機能が正常な被験者と比較して36%増加した。ESRDを有する被験者にアピキサバン5mgを単回投与し2時間後に血液透析を行ったとき、血液透析直後にアピキサバンを投与した場合と比較してAUCは14%減少し、アピキサバンの透析クリアランスは18mL/minであった[21)]（外国人データ）。［13.2参照］

#### 16.6.2 肝機能障害者

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害被験者（各8例）及び健康成人（16例）にアピキサバン5mgを単回経口投与したとき、肝障害被験者及び健康成人の薬物動態は類似していた[22)]（外国人データ）。

#### 16.6.3 高齢者及び女性

21～40歳の男女40例及び65～79歳の男女39例にアピキサバン20mg注)を単回投与したとき、$C_{max}$に年齢の影響は認められなかったが、AUCは高齢者でやや高い値（32%）を示した。
また、女性被験者の$C_{max}$及びAUCは男性被験者と比較して、約18%及び約15%高かった[23)]（外国人データ）。

#### 16.6.4 低体重（体重50kg以下）及び過体重（体重120kg以上）

体重50kg以下（18例）、65～85kg（18例）、及び120kg以上（19例）の被験者55例にアピキサバン10mgを単回投与したときの$C_{max}$及びAUCは、65～85kg群と比較して50kg以下群では約30%及び約20%高く、120kg以上群では約30%及び約20%低かった[24)]（外国人データ）。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例を対象に、CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害剤であるケトコナゾール（1回400mg 1日1回経口投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及び$C_{max}$の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ2及び1.6倍増加した[25)]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.2 ジルチアゼム

健康成人18例を対象に、ジルチアゼム（1回360mg 1日1回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及び$C_{max}$の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ1.4及び1.3倍増加した[25)]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.3 ナプロキセン

健康成人21例を対象に、ナプロキセン（500mg単回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及び$C_{max}$の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ1.5及び1.6倍増加した[26)]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.4 リファンピシン

健康成人20例を対象に、リファンピシン（1回600mg 1日1回投与）とアピキサバン（10mg単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンのAUC及び$C_{max}$の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ54%及び42%減少した[25)]（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人20例を対象に、エノキサパリン（40mg単回投与）とアピキサバン（5mg単回投与）を併用投与したとき、Xa因子の阻害は相加的であった[27)]（外国人データ）。［10.2参照］

### 16.8 その他

#### 16.8.1 QT間隔に対する影響

健康成人40例を対象に、アピキサバン1回50mg注)1日1回3日間投与したとき、プラセボで補正したQTc間隔は延長しなかった[28)]（外国人データ）。

注：本剤の承認用量は、非弁膜症性心房細動には1回2.5mg又は5mgを1日2回、静脈血栓塞栓症には1回10mgを1日2回7日間投与後1回5mgを1日2回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

**＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞**

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者18,201例（日本人336例を含む）を対象に、アピキサバン5mg 1日2回（以下、5mg BID）（ただし、血清クレアチニン1.5mg/dL以上、体重60kg以下、年齢80歳以上の3項目のうち2項目を満たす患者は2.5mg 1日2回（以下、2.5mg BID））、又は対照薬としてワルファリン（PT-INR 2.0～3.0となるように適宜調節）を投与した二重盲検群間比較試

験（ARISTOTLE試験）を実施し、主要有効性評価項目である脳卒中（虚血性、出血性、及び特定不能）又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を指標にアピキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証した（非劣性マージン＝1.38及び有意水準0.025（片側））。[7.1参照]

Intention-to-treat集団を対象に解析した結果、発現率はアピキサバン群1.27%/年に対しワルファリン群1.60%/年であり、有効性に関してワルファリンに対し21%の抑制（ハザード比（HR）0.79、95%信頼区間（CI）0.66～0.95）が確認され、本剤の非劣性が確認された。また、全死亡の発現率は、アピキサバン群で3.52%/年、ワルファリン群で3.94%/年であった（HR 0.89、95% CI 0.80～1.00）。

一方、出血性イベント（ISTH基準の大出血）の発現率は、アピキサバン群2.13%/年に対してワルファリン群3.09%/年であり、アピキサバンはワルファリンに比べ減少した（HR 0.69、95% CI 0.60～0.80）。また、アピキサバンとアスピリンの併用により、出血リスクは1.8%/年から3.4%/年へ増大、ワルファリンとアスピリンの併用により、2.7%/年から4.6%/年へ増大することが示された[29),30)]。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、27.8%（2,524/9,088例）であった。主な副作用は、鼻出血5.0%（456/9,088例）、血尿2.6%（234/9,088例）、挫傷1.7%（151/9,088例）、血腫1.4%（129/9,088例）及び貧血1.1%（103/9,088例）であった。

ARISTOTLE試験における主要有効性/安全性評価項目結果（平均投与期間：アピキサバン群1.71年、ワルファリン群1.68年）

| 主要有効性/安全性イベント | イベント発現例数/患者数（年間イベント発現率） | | ハザード比（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|
| | アピキサバン | ワルファリン | |
| 脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目 | 212/9120（1.27%/年） | 265/9081（1.60%/年） | 0.79（0.66，0.95） |
| 全死亡 | 603/9120（3.52%/年） | 669/9081（3.94%/年） | 0.89（0.80，1.00） |
| ISTH基準の大出血 | 327/9088（2.13%/年） | 462/9052（3.09%/年） | 0.69（0.60，0.80） |
| 致死性出血 | 10/9088（0.06%/年） | 37/9052（0.24%/年） | — |
| 頭蓋内出血 | 52/9088（0.33%/年） | 122/9052（0.80%/年） | — |
| 消化管出血 | 118/9088（0.76%/年） | 130/9052（0.86%/年） | — |

日本人集団においては、有効性イベント（脳卒中/全身性塞栓症）の発現率は、アピキサバン群3/161例（0.87%/年）、ワルファリン群6/175例（1.67%/年）であった。また、安全性に関して、出血性イベント（ISTH基準の大出血）の発現率は、アピキサバン群4/160例（1.26%/年）、ワルファリン群18/175例（5.99%/年）であり、日本人集団においてもアピキサバン群はワルファリン群に比べ、大出血の年間イベント発現率は低かった。また、これらの結果は、全体の結果と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団のアピキサバン群における副作用発現頻度は、28.1%（45/160例）であった。主な副作用は、鼻出血6.9%（11/160例）、皮下出血5.0%（8/160例）、結膜出血2.5%（4/160例）、挫傷、皮下血腫、便潜血及び血尿 各1.9%（3/160例）であった。

ARISTOTLE試験の日本人部分集団における主要有効性/安全性評価項目結果（平均投与期間：アピキサバン群約2.00年、ワルファリン群約1.75年）

| 主要有効性/安全性イベント | イベント発現例数/患者数（年間イベント発現率） | |
|---|---|---|
| | アピキサバン | ワルファリン |
| 脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目 | 3/161（0.87%/年） | 6/175（1.67%/年） |
| 全死亡 | 6/161（1.74%/年） | 11/175（3.02%/年） |
| ISTH基準の大出血 | 4/160（1.26%/年） | 18/175（5.99%/年） |
| 致死性出血 | 0/160（0%/年） | 2/175（0.65%/年） |
| 頭蓋内出血 | 0/160（0%/年） | 6/175（1.97%/年） |
| 消化管出血 | 2/160（0.63%/年） | 6/175（1.97%/年） |

**17.1.2 国内第Ⅱ相試験**

非弁膜症性心房細動患者222例を対象としてアピキサバン（2.5mg BID、あるいは5mg BID）についてワルファリン（PT-INR 2.0～3.0となるように適宜調節）を対照薬として12週間投与で行われた部分盲検比較試験（アピキサバン2用量群は二重盲検、ワルファリン群は非盲検）（ARISTOTLE-J試験）で、安全性主要評価項目である大出血、臨床的に重要な非大出血（CRNM）の複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン2.5mg BID群1/72例（1.4%）、アピキサバン5mg BID群1/71例（1.4%）で、ワルファリン群4/75例（5.3%）と比較して本剤で低かった。なお、全ての有害事象の発現割合は各群間に差は認められなかった。また、有効性に関して、脳卒中は、ワルファリン群で3/74例（4.1%）に対してアピキサバン群では発現はなかった。全身性塞栓症、心筋梗塞、全死亡イベントに関しては、アピキサバン群、ワルファリン群ともに発現しなかった[31)]。

アピキサバン2用量群における副作用発現頻度は、23.8%（34/143例）であった。主な副作用は、鼻出血3.5%（5/143例）、尿中血陽性2.1%（3/143例）であった。

**＜静脈血栓塞栓症患者における治療及び再発抑制＞**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験**

急性症候性静脈血栓塞栓症（VTE）患者80例を対象に、アピキサバン10mg BID 7日間投与後、アピキサバン5mg BID、又は対照薬としてヘパリン（UFH）を5日間以上及びワルファリン（PT-INR 1.5～2.5になるように適宜調整）を6ヵ月間投与した[注1)]非盲検群間比較試験（AMPLIFY-J試験）を実施した。

注1）非経口抗凝固薬による前治療として1日1回投与のフォンダパリヌクスは2回まで、36時間を超えないUFHの持続静注を可とした。治験薬投与開始日までに非経口抗凝固薬が用いられた患者数は、アピキサバン群40例中30例、UFH/ワルファリン群39例中39例であった。
また、VTE治療の補助療法として無作為化時に下大静脈フィルターが留置されていた患者数は、アピキサバン群40例中5例（深部静脈血栓症（DVT）2例、肺血栓塞栓症（PE）3例）、UFH/ワルファリン群40例中6例（DVT4例、PE2例）であった。

主要安全性評価項目である大出血/CRNMの複合評価項目の発現割合を解析したところ、アピキサバン群3/40例（7.5%）、UFH/ワルファリン群11/39例（28.2%）で、アピキサバン群で低かった。また、有効性に関して、VTE/VTE関連死の発現割合は、UFH/ワルファリン群1/40例（2.5%）に対し、アピキサバン群での発現はなかった[32)]。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、32.5%（13/40例）であった。主な副作用は、鼻出血7.5%（3/40例）であった。

AMPLIFY-J試験における有効性/安全性評価項目結果

| 有効性/安全性イベント | イベント発現例数/患者数（発現割合） | |
|---|---|---|
| | アピキサバン | UFH/ワルファリン |
| VTE/VTE関連死 | 0/38（0%） | 1/40（2.5%） |
| 大出血/CRNM | 3/40（7.5%） | 11/39（28.2%） |
| 大出血 | 0/40（0%） | 2/39（5.1%） |
| CRNM | 3/40（7.5%） | 9/39（23.1%） |
| 小出血 | 6/40（15.0%） | 10/39（25.6%） |
| 全出血 | 7/40（17.5%） | 17/39（43.6%） |

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験**

急性症候性静脈血栓塞栓症患者5,395例を対象に、アピキサバン10mg BID 7日間投与後、アピキサバン5mg BID、又は対照薬としてエノキサパリン5日間以上投与及びワルファリン（PT-INR 2.0～3.0になるように適宜調整）を6ヵ月投与した[注2)]二重盲検群間比較試験（AMPLIFY試験）を実施した。

注2）非経口抗凝固薬による前治療として1日1回投与のフォンダパリヌクス又はエノキサパリンは2回まで、1日2回投与のエノキサパリンは3回まで、36時間を超えないUFHの持続静注を可とした。ランダム化前に非経口抗凝固薬が投与されなかった患者数（前治療なし）は、アピキサバン群2,691例中358例、エノキサパリン/ワルファリン群2,704例中381例であり、非経口抗凝固薬が投与された患者数（前治療あり）は、アピキサバン群2,691例中2,327例、エノキサパリン/ワルファリン群2,704例中2,317例であった。

主要有効性評価項目である症候性VTEの再発又はVTE関連死の発現割合を指標にアピキサバンのエノキサパリン/ワルファリンに対する非劣性が検証された。

一方、出血性イベント（ISTH基準の大出血）の発現割合は、アピキサバン群0.56%に対しエノキサパリン/ワルファリン群1.82%であり、アピキサバン群はエノキサパリン/ワルファリン群に比べ69%減少した（相対リスク（RR）0.31 95% CI 0.17～0.55、p<0.0001）[33)]。

アピキサバン群における副作用発現頻度は、19.4%（520/2,676例）であった。主な副作用は、鼻出血2.4%（63/2,676例）、挫傷1.3%（34/2,676例）、月経過多1.2%（33/2,676例）及び血尿1.2%（32/2,676例）であった。

AMPLIFY試験における主要有効性/安全性評価項目結果

| 主要有効性/安全性イベント | イベント発現例数/患者数（発現割合） | | 相対リスク（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|
| | アピキサバン | エノキサパリン/ワルファリン | |
| VTE/VTE関連死[a)] | 59/2609（2.26%） | 71/2635（2.69%） | 0.84（0.60，1.18） |
| 登録時：PE[b)] | 21/900（2.33%） | 23/886（2.60%） | 0.90（0.50，1.61） |
| 登録時：DVT[b)] | 38/1698（2.24%） | 47/1736（2.71%） | 0.83（0.54，1.26） |
| ISTH基準の大出血 | 15/2676（0.56%） | 49/2689（1.82%） | 0.31（0.17，0.55） |
| 大出血/CRNM | 115/2676（4.30%） | 261/2689（9.71%） | 0.44（0.36，0.55） |
| 全出血 | 402/2676（15.02%） | 676/2689（25.14%） | 0.59（0.53，0.66） |

a）非劣性の許容限界は相対リスク1.8と設定した。
b）対象イベントが判定されなかった患者については、PE（肺血栓塞栓症）及びDVT（深部静脈血栓症）別の部分集団には含めなかった。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

アピキサバンは外因性及び内因性血液凝固経路の収束点である第Xa因子を阻害することにより、その下流のプロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制し、直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示す。

### 18.2 血液凝固系に対する作用

ヒト血漿を用い、アピキサバンのトロンビン産生及び血液凝固への作用を検討した。
トロンビン産生試験において、アピキサバンはヒト乏血小板血漿での組織因子誘発性トロンビン産生を濃度依存的に低下させ、50％阻害濃度（$IC_{50}$）は50～100nmol/Lであった[34)]。
アピキサバンはINR及びaPTTを濃度依存的に延長するが、2倍に延長するために必要な血漿中アピキサバン濃度はそれぞれ1.9及び7.6μmol/Lであった[35)]。

### 18.3 血小板凝集に対する作用

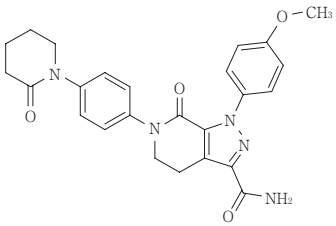
アピキサバンは直接的なトロンビン阻害作用及び抗血小板作用はないが、トロンビン産生低下作用により組織因子で惹起した血小板凝集を間接的に抑制し、$IC_{50}$は3.5nmol/Lであった[36)]。

### 18.4 血栓モデルに対する作用

ラット、ウサギ及びイヌの動脈及び静脈血栓モデルを用い、血栓形成への影響を検討した結果[37)-39)]、アピキサバンは止血能を保持した用量で用量依存的な抗血栓作用を示した。これらの試験での血漿中アピキサバン濃度を測定した結果、血栓形成に対する$IC_{50}$は0.1～7.57μmol/Lであった。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アピキサバン（Apixaban）
化学名：1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide
分子式：$C_{25}H_{25}N_5O_4$
分子量：459.50
構造式：



性　状：アピキサバンは白色～微黄色の粉末である。
ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、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。

## 21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22．包装

**＜エリキュース錠2.5mg＞**
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

**＜エリキュース錠5mg＞**
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

## ＊23．主要文献


1）社内資料：マウスを用いた生殖発生毒性試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.6）
2）社内資料：妊娠ラットを用いた組織分布試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4）
3）社内資料：ラットを用いた生殖発生毒性試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.6）
4）社内資料：ウサギを用いた生殖発生毒性試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.6.6）
5）社内資料：授乳ラットを用いた組織分布試験（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4）
6）社内資料：外国人健康成人被験者における活性炭投与試験（2012年12月25日承認、CTD 2.7.6）
7）Alexander JH，et al.：N Engl J Med．2011；365（8）：699-708
8）Pengo V，et al.：Blood．2018；132：1365-1371
9）社内資料：日本人及び外国人健康成人被験者における単回投与試験（2012年12月25日承認、CTD 2.7.6）
10）Yamahira N，et al.：Int J Clin Pharmacol Ther．2014；52（7）：564-573
11）Song Y，et al.：Clin Ther．2016；38（7）：1674-1685
12）社内資料：アピキサバン静脈内投与を含むリファンピシンとの相互作用（2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2）
13）社内資料：静脈内投与試験（2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2）
14）社内資料：マスバランス試験（2012年12月25日承認、CTD 2.7.2.2）
15）社内資料：ヒトでの蛋白結合率（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.4）
16）社内資料：ヒトでの代謝（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.5）
17）社内資料：代謝に関与する酵素の検討（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.5）
18）社内資料：ヒトでの排泄（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.6）
19）社内資料：膜透過性（*in vitro*）（2012年12月25日承認、CTD 2.6.4.3）
20）Chang M，et al.：J Clin Pharmacol．2016；56（5）：637-645
21）Wang X，et al.：J Clin Pharmacol．2016；56（5）：628-636
22）社内資料：肝機能の影響試験（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2）
23）Frost CE，et al.：Clin Pharmacokinet．2015；54（6）：651-662
24）Upreti VV，et al.：Br J Clin Pharmacol．2013；76（6）：908-916
25）Frost CE，et al.：Br J Clin Pharmacol．2015；79（5）：838-846
26）Frost C，et al.：Br J Clin Pharmacol．2014；78（4）：877-885
27）Barrett YC，et al.：Thromb Haemost．2012；107（5）：916-924
28）Frost C，et al.：J Clin Pharmacol．2015；55（5）：549-555
29）社内資料：非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンを対照とした国際共同第3相試験（ARISTOTLE試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.6）
30）Granger CB，et al.：N Engl J Med．2011；365（11）：981-992
31）Ogawa S，et al.：Circ J．2011；75（8）：1852-1859
32）Nakamura M，et al.：Circ J．2015；79（6）：1230-1236
33）Agnelli G，et al.：N Engl J Med．2013；369（9）：799-808
34）社内資料：トロンビン産生に対する作用（2012年12月25日承認、CTD 2.6.2.2）
35）社内資料：血液凝固に対する作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
36）社内資料：血小板凝集に対する作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
37）社内資料：血栓及び出血モデルラットにおける作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
38）社内資料：血栓及び出血モデルウサギにおける作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）
39）社内資料：血栓及び出血モデルイヌにおける作用（2012年12月25日承認、CTD2.6.2.2）

**24．文献請求先及び問い合わせ先**

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6－5－1
（TEL）0120-093-507
ファイザー株式会社　製品情報センター
（住所）東京都渋谷区代々木3－22－7
（TEL）0120-664-467

**26．製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**



ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

**26.2 販売元**



ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®：登録商標

**2018年１月改訂（第６版）
*2016年４月改訂

最新の添付文書を参照すること。



| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| ８７３３３９ |

| 貯法 | 室温保存 |
|---|---|
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限内に使用すること。 |

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品※

# リクシアナ®錠15mg
# リクシアナ®錠30mg
# リクシアナ®錠60mg

LIXIANA® TABLETS

エドキサバントシル酸塩水和物錠

| | 錠15mg | 錠30mg | 錠60mg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00547 | 22300AMX00548 | 22600AMX01308 |
| 薬価収載 | 2011年７月 | 2011年７月 | 2014年11月 |
| 販売開始 | 2011年７月 | 2011年７月 | 2014年12月 |
| 効能追加 | 2014年９月 | 2014年９月 | － |
| 国際誕生 | 2011年４月 | | |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

## 【警　　告】

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】（次の患者には投与しないこと）

〈全効能共通〉

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。］

〈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〉

１．腎不全（クレアチニンクリアランス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。］

２．凝血異常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。］

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者［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。］

## 【組　成　・　性　状】

１．組　成

１錠中にそれぞれ次の成分を含有

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|---|---|---|
| リクシアナ錠15mg | エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg（エドキサバンとして15mg） | D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ |
| リクシアナ錠30mg | エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg（エドキサバンとして30mg） | D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、三二酸化鉄、カルナウバロウ |
| リクシアナ錠60mg | エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg（エドキサバンとして60mg） | D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ |

２．製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形 大きさ（mm） | 外形 厚さ（mm） | 外形 重さ（mg） | 識別コード |
|---|---|---|---|---|---|---|
| リクシアナ錠15mg | フィルムコーティング錠 | 黄色 |  6.8（直径） |  約3.6 |  約105 | DSC 471 |
| リクシアナ錠30mg | フィルムコーティング錠（割線入） | 淡赤色 |  8.6（直径） |  約3.8 |  約210 | DSC 472 |
| リクシアナ錠60mg | フィルムコーティング錠（楕円形・割線入） | 黄色 |  13.5（長径） 7.1（短径） |  約5.0 |  約416 | DSC 475 |

## 【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

○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

®登録商標

〈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〉

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）。

〈参考〉

| 効能・効果 | 錠15mg | 錠30mg | 錠60mg |
|---|---|---|---|
| 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 | ○注） | ○ | ○ |
| 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】

○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。

〈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〉

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。

（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）クレアチニンクリアランス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．クレアチニンクリアランスが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）。

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。

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉

1．原則として、術後の入院中に限って使用すること。

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。

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。

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、予定している次回の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。

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、15mg1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）。

6．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。

## 【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。］

（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、出血の危険性が増大するおそれがある。］

（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」及び「薬物動態」の項参照）。］

（4）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（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増大するおそれがある。］

2．重要な基本的注意

（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）。

（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）。

（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。

（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。

（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）。

（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）。

（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。

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。

2）未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止４±１時間後に本剤の投与を開始すること。
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。］
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。
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。

（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。

## ３.相互作用

### 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**<br>ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 | 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**<br>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**<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤等 | | |
| **P糖蛋白阻害作用を有する薬剤**<br>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 | **〈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〉**<br>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30mg１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）。 | 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）。 |
| | **〈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〉**<br>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15mg１日１回に減量することを考慮すること。 | |
| **P糖蛋白阻害作用を有する薬剤**<br>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 | **〈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〉**<br>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30mg１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）。 |
| | **〈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〉**<br>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15mg１日１回に減量することを考慮すること。 | |

## 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〕

**〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉**

国際共同第Ⅲ相試験において、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〕

**〈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〉**

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〕

### (1)重大な副作用

1)**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)。

＊2)**肝機能障害**(頻度不明[注1])、**黄疸**(頻度不明[注1])):AST(GOT)、ALT(GPT)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[注1])):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、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。

### (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。

| | 1～10%未満[注2] | 1%未満[注2] | 頻度不明[注1] |
|---|---|---|---|
| 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、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇 | |
| 精神神経系 | | 頭痛 | |
| ＊消化器 | | 下痢 | 悪心 |
| 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 | |

＊注1)市販後で認められた副作用については頻度不明とした。
注2)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。

## 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、患者の状態を観察しながら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。]

## 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)。

## 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[1)]。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。

## 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。)

# 【薬 物 動 態】

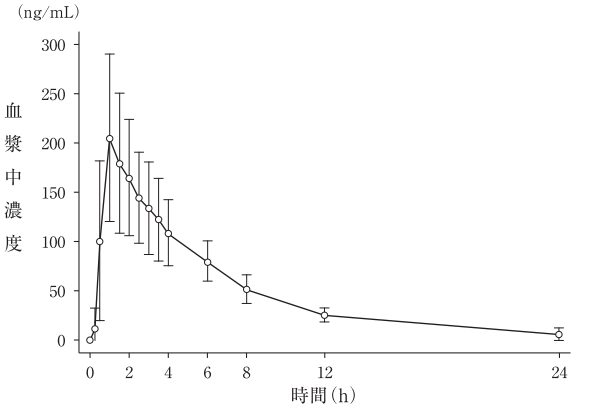
## 1.血中濃度[2,3)]

### (1)単回投与

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

**エドキサバン単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)**

(mean±SD、n=34)




**単回経口投与時のエドキサバンの薬物動態パラメータ(空腹時)**

| 投与量 | n | Cmax (ng/mL) | Tmax[a)] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 30mg | 34 | 218.9 (34.1) | 1.0 (0.5～3.0) | 4.9 (19.2) | 1,187.0 (21.7) |

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

健康成人39例にエドキサバン30～150mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。

### (2)反復投与

健康成人男性9例にエドキサバン120mgを8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

## 2.血漿蛋白結合率

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

3.吸　収

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

4.分布・代謝・排泄

健康成人男性35例にエドキサバン30mgを単回静脈内投与したとき、本剤の分布容積は107Lであった。全身クリアランスは21.8L/hであり、その約50%(10.7L/h)が腎クリアランスであった。健康成人男性6例にエドキサバン60mgを単回経口投与したマスバランス試験において、投与後168時間までに投与された放射能の35.4%及び62.2%が、それぞれ尿中及び糞中へ排泄され、その大部分(それぞれ23.8%、49.1%)はエドキサバンであった。血漿中にも主にエドキサバンとして存在した。

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

投与後72時間までの血漿中濃度データに基づく$t_{1/2}$は10～14時間であった。　(外国人データ)

5.腎機能障害患者における薬物動態

(1)腎機能障害患者[4)]

腎機能障害患者24例にエドキサバン15mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス($CL_{CR}$)の低下に伴い$t_{1/2}$の遅延と$AUC_{0\text{-}inf}$の上昇が認められた。　(外国人データ)

腎機能障害患者に15mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 腎機能障害程度($CL_{CR}$：mL/min) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $CL_{CR}$>80 | 80≧$CL_{CR}$≧50 (軽度) | 50>$CL_{CR}$≧30 (中等度) | 30>$CL_{CR}$ (高度) | 腹膜透析 |
| Cmax (ng/mL) | 81.2 (31.7) | 104 (46.7) | 108 (38.5) | 87.4 (34.1) | 91.7 (57.0) |
| $C_{24h}$ (ng/mL) | 2.34 (28.1) | 3.44 (62.5) | 5.90 (38.4) | 6.88 (36.2) | 8.24 (53.9) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL) | 443 (22.3) | 620 (24.5) | 794 (25.6) | 835 (25.1) | 963 (42.5) |
| $t_{1/2}$[a)] (h) | 8.60 (3.83) | 8.15 (2.82) | 9.44 (2.12) | 16.9 (10.4) | 12.2 (5.29) |
| CL/F (mL/min) | 564 (22.3) | 403 (24.5) | 315 (25.6) | 299 (25.1) | 260 (42.5) |
| $CL_R$ (mL/min) | 197 (16.5) | 121 (37.8) | 67.4[b)] (37.8) | 32.5 (49.3) | – |

幾何平均値(幾何CV%)、n=8
a：算術平均値(SD)　b：n=7
注)本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

(2)高度腎機能障害患者[5)]

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

6.肝機能障害患者における薬物動態[6)]

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

7.高齢者における薬物動態

健康高齢男性4例にエドキサバン90mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、健康成人男性と比較し$AUC_{tau}$は33%高値を示した。　(外国人データ)

8.薬物相互作用

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

(1)ジゴキシン(0.25mg/日)とエドキサバン(60mg/日)を併用したとき、ジゴキシン及びエドキサバンの薬物動態への影響はわずかであった。

(2)ケトコナゾール(400mg/日、経口剤：国内未承認)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.9倍に上昇した。

(3)キニジン(300mg×3/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.9倍、1.8倍に上昇した。

(4)ベラパミル(240mg/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.5倍に上昇した。

(5)エリスロマイシン(500mg×4/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.9倍に上昇した。

(6)シクロスポリン(500mg/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.7倍に上昇した。

(7)アミオダロン(400mg/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇した。

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

(9)アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)とエドキサバン60mgを併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3～1.6倍に延長した。

(10)ワルファリンナトリウム(国内未承認)を反復経口投与しPT-INRが2.0～3.0となるように調整後、ワルファリン最終投与の24時間後にエドキサバン60mg 1日1回投与に切り替えたとき、エドキサバン投与1時間後にPT-INRは投与前の2.31(算術平均)から3.83まで上昇したが、24時間後にはプラセボ群と同程度(1.81)まで低下した。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

(外国人データ)

注)本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

## 【臨　床　成　績】

1.心房細動患者を対象とした臨床試験成績[7)]

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、エドキサバン30mg(低用量群、減量基準[注)]を満たす患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準[注)]を満たす患者では30mg)、もしくは対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は2.8年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、対照薬群に対する各エドキサバン群の非劣性が検証された。

注)無作為割付時の体重60kg以下、$CL_{CR}$30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン(国内未承認)併用

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

| エンドポイント | イベント発現例数/被験者数 (年間発現率) | | |
|---|---|---|---|
| | ワルファリン群に対するハザード比 (信頼区間) | | |
| | エドキサバン低用量群[注1)] | エドキサバン高用量群 | ワルファリン群 |
| 脳卒中/全身性塞栓症[注2)] | 253/7,002 (1.61%) | 182/7,012 (1.18%) | 232/7,012 (1.50%) |
| | 1.07[a)] (0.87-1.31)[b)] | 0.79[a)] (0.63-0.99)[b)] | – |
| 虚血性脳卒中[注2)] | 226/7,002 (1.43%) | 135/7,012 (0.87%) | 144/7,012 (0.93%) |
| | 1.54 (1.25-1.90)[c)] | 0.94 (0.75-1.19)[c)] | – |
| 出血性脳卒中[注2)] | 18/7,002 (0.11%) | 40/7,012 (0.26%) | 76/7,012 (0.49%) |
| | 0.23 (0.14-0.39)[c)] | 0.53 (0.36-0.78)[c)] | – |
| 全身性塞栓症[注2)] | 11/7,002 (0.07%) | 8/7,012 (0.05%) | 13/7,012 (0.08%) |
| | 0.83 (0.37-1.85)[c)] | 0.62 (0.26-1.50)[c)] | – |
| 心血管死[注3)] | 527/7,034 (2.71%) | 530/7,035 (2.74%) | 611/7,036 (3.17%) |
| | 0.85 (0.76-0.96)[c)] | 0.86 (0.77-0.97)[c)] | – |
| 全死亡[注3)] | 737/7,034 (3.80%) | 773/7,035 (3.99%) | 839/7,036 (4.35%) |
| | 0.87 (0.79-0.96)[c)] | 0.92 (0.83-1.01)[c)] | – |
| 重大な心血管系イベント[d)、注3)] | 913/7,034 (4.90%) | 827/7,035 (4.41%) | 926/7,036 (4.98%) |
| | 0.98 (0.87-1.11)[e)] | 0.89 (0.78-1.00)[e)] | – |
| 非致死性心筋梗塞[注3)] | 148/7,034 (0.78%) | 117/7,035 (0.62%) | 125/7,036 (0.66%) |
| | 1.18 (0.93-1.49)[c)] | 0.93 (0.72-1.20)[c)] | – |
| 大出血[注4)] | 254/7,002 (1.61%) | 418/7,012 (2.75%) | 524/7,012 (3.43%) |
| | 0.47 (0.41-0.55)[c)] | 0.80 (0.71-0.91)[c)] | – |

注１）本適応の承認用量は30mg（体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者）及び60mgである。
注２）mITT（治験薬を１回以上服薬した全被験者）、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析
注３）ITT（全被験者）、無作為割付日から最終来院日までの期間を対象とした解析
注４）安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析
a：非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定した。
b：97.5%信頼区間（用量ごとの非劣性検証のための多重性調整）
c：95%信頼区間
d：非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント
e：99%信頼区間

試験終了時、PT-INRが2.0以上で安定するまでワルファリンと本剤30mg（本剤を減量している患者では15mg）１日１回を併用してエドキサバン高用量群からワルファリンへ切り替えた際、切り替えから30日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。
日本人集団（有効性評価1,010例、安全性評価1,010例）では次の成績が得られ、有効性・安全性ともに試験全体の成績と同様の傾向が認められた。

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

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

注１）本適応の承認用量は30mg（体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者）及び60mgである。
注２）mITT（治験薬を１回以上服薬した全被験者）、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析
注３）安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析

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

注１）エドキサバン群では低分子量ヘパリン（エノキサパリンナトリウム［以下、エノキサパリン、本適応は国内未承認］）又は未分画ヘパリン、ワルファリン群では低分子量ヘパリン（エノキサパリン［本適応は国内未承認］）又は未分画ヘパリンとワルファリンナトリウムを、PT-INRが規定の値に達するまで５～12日間投与した後、各治験薬に切り替えた。
注２）無作為割付時の体重60kg以下、$CL_{CR}$30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル又はキニジン併用、及び無作為割付後のケトコナゾール（経口剤：国内未承認）、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、又はドロネダロン（国内未承認）併用
注３）試験全体の投与終了日後にワルファリンに切り替える場合、PT-INRが2.0～3.0に到達するまで低分子量ヘパリン（エノキサパリン［本適応は国内未承認］、日本では未分画ヘパリン）又はフォンダパリヌクス［静脈血栓塞栓症の再発抑制は国内未承認］とワルファリンを併用した。

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

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

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
注１）mITT（治験薬を１回以上服薬した全被験者）、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析
注２）安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析
a：非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定した。

なお、日本人集団（有効性評価209例、安全性評価209例）では次に示す成績が得られた。

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

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

VTE：静脈血栓塞栓症
注１）mITT（治験薬を１回以上服薬した全被験者）、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析
注２）安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋３日間を対象とした解析

**３．人工膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績**[9]
日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者（有効性評価594例、安全性評価703例）に、エドキサバン30mgを１日１回、11～14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを１日２回、11～14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサバン群で大出血は４例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が２g/dLを超えて低下した症例が３例、４単位を超える輸血を必要とし、かつ、ヘモグロビン量が２g/dLを超えて低下した症例が１例であった。

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

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

非劣性の許容限界値は５%と設定した。

4.人工股関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績[10]
国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価503例、安全性評価604例)に、エドキサバン30mgを1日1回、11～14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11～14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサバン群で大出血は2例に発現し、いずれもヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

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

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

非劣性の許容限界値は8%と設定した。

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

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

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

a:参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

## 【薬　効　薬　理】

1.作用機序[12]
エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子(FXa)を競合的かつ選択的に阻害した。トロンビンなど、他の凝固関連因子のセリンプロテアーゼに対する阻害活性は弱かった。

2.抗凝固作用[12]
エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるPT、APTT及びトロンビン時間(TT)を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT＞APTT＞TTの順であった。

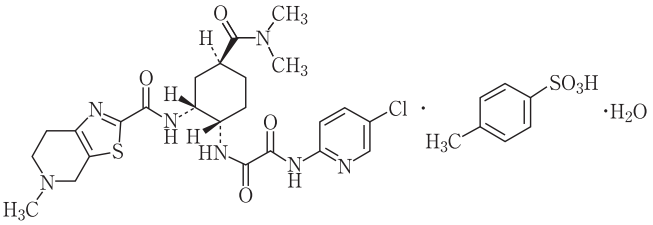
3.血栓モデルにおける抗血栓作用[13]
ラットの静脈血栓モデル、静脈うっ血血栓モデル、動静脈シャントモデル及び組織因子誘発DICモデルにおいて、エドキサバンは単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制した。ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバンは抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長した。

4.止血に及ぼす影響[14]
ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン、ワルファリン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量(BT2)とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量($ED_{50}$)との比(BT2/$ED_{50}$)は、エドキサバンが10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった。

5.血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース[15]
ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:エドキサバントシル酸塩水和物(Edoxaban Tosilate Hydrate)
化学名:*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate
分子式:$C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$
分子量:738.27
構造式:



性　状:白色～微黄白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
融　点:約249℃(分解)
分配係数:1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH4.0);-0.91
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH8.0);1.72

## 【包　　装】

| | | | |
|---|---|---|---|
| リクシアナ錠15mg | (プラスチックボトル) | 100錠 | |
| | (PTP) | 100錠 | 140錠(14錠×10) |
| リクシアナ錠30mg | (プラスチックボトル) | 100錠 | |
| | (PTP) | 100錠 | 140錠(14錠×10) |
| リクシアナ錠60mg | (プラスチックボトル) | 100錠 | |
| | (PTP) | 100錠 | 140錠(14錠×10) |

## 【主　要　文　献】


1)社内資料:血液透析患者における薬物動態
2)社内資料:健康成人男性を対象とした単回投与試験
3)社内資料:健康成人男性を対象とした反復投与試験
4)社内資料:腎機能障害患者における薬物動態
5)社内資料:高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験成績
6)社内資料:肝機能障害患者における薬物動態
7)社内資料:心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(ENGAGE AF-TIMI 48)
8)社内資料:急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(Hokusai-VTE)
9)社内資料:人工膝関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
10)社内資料:人工股関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
11)社内資料:股関節骨折手術施行患者における第Ⅲ相試験成績
12)社内資料:エドキサバンのXa酵素阻害作用
13)社内資料:ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用
14)社内資料:出血時間に及ぼす影響
15)社内資料:血液凝固因子製剤による抗凝固活性のリバース


## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。


第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町3−5−1
TEL:0120−189−132



製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

**2018年 1 月改訂(第 3 版)
*2017年11月改訂

最新の添付文書を参照すること。



| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 8 7 3 3 3 9 |

| | |
|---|---|
| 貯　法 | 室温保存<br>湿気を避けて保存すること。 |
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限内に使用すること。 |

| | OD錠15mg | OD錠30mg | OD錠60mg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 22900AMX00946 | 22900AMX00947 | 22900AMX00948 |
| *薬価収載 | 2017年11月 | 2017年11月 | 2017年11月 |
| *販売開始 | 2017年11月 | 2017年11月 | 2017年11月 |
| 国際誕生 | 2011年４月 | | |

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品※

# リクシアナ®OD錠15mg
# リクシアナ®OD錠30mg
# リクシアナ®OD錠60mg

LIXIANA® OD TABLETS

エドキサバントシル酸塩水和物口腔内崩壊錠

※注意－医師等の処方箋により使用すること

## 【警　告】

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】(次の患者には投与しないこと)

〈全効能共通〉

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。]

〈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〉

1.腎不全(クレアチニンクリアランス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。]

2.凝血異常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。]

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉

高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[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。]

## 【組　成　・　性　状】

### 1.組　成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|---|---|---|
| リクシアナOD錠15mg | エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg) | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄 |
| リクシアナOD錠30mg | エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg) | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄 |
| リクシアナOD錠60mg | エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg (エドキサバンとして60mg) | D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、カルメロース、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄 |

### 2.製剤の性状

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

## 【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

○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

®登録商標

〈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〉

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）。

〈参考〉

| 効能・効果 | OD錠15mg | OD錠30mg | OD錠60mg |
|---|---|---|---|
| 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 | ○注） | ○ | ○ |
| 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】

○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。

〈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〉

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。

（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）クレアチニンクリアランス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．クレアチニンクリアランスが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）。

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。

〈下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制〉

1．原則として、術後の入院中に限って使用すること。

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。

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。

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、予定している次回の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。

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、15mg1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）。

6．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。

〈全効能共通〉

OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

## 【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。］

（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、出血の危険性が増大するおそれがある。］

（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」及び「薬物動態」の項参照）。］

（4）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（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増大するおそれがある。］

2．重要な基本的注意

（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）。

（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）。

（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。

（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。

（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）。

（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）。

（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。
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。
２）未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止４±１時間後に本剤の投与を開始すること。
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。］
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。
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。
（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。

３.相互作用
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<br>ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 | 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<br>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<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤等 | | |
| P糖蛋白阻害作用を有する薬剤<br>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 | 〈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〉<br>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30mg１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）。 | 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）。 |
| | 〈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〉<br>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15mg１日１回に減量することを考慮すること。 | |
| P糖蛋白阻害作用を有する薬剤<br>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 | 〈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〉<br>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30mg１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）。 |
| | 〈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〉<br>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15mg１日１回に減量することを考慮すること。 | |

## 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〉

リクシアナ錠の国際共同第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〕

〈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〉

リクシアナ錠の国際共同第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〕

〈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〉

国内、並びに国内及び台湾で実施したリクシアナ錠の第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〕

(1)**重大な副作用**

1)**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)。

2)**肝機能障害**(頻度不明[注1])、**黄疸**(頻度不明[注1]):AST(GOT)、ALT(GPT)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[注1]):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、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。

(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。

| | 1～10%未満[注2] | 1%未満[注2] | 頻度不明[注1] |
|---|---|---|---|
| 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、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇 | |
| 精神神経系 | | 頭痛 | |
| 消化器 | | 下痢 | 悪心 |
| 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 | |

注1)市販後で認められた副作用については頻度不明とした。

注2)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。

## 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、患者の状態を観察しながら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。]

## 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)。

## 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[1)]。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。

## 9.適用上の注意

(1)**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。)

(2)**服用時**:

1)OD錠は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

2)OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

# 【薬　物　動　態】

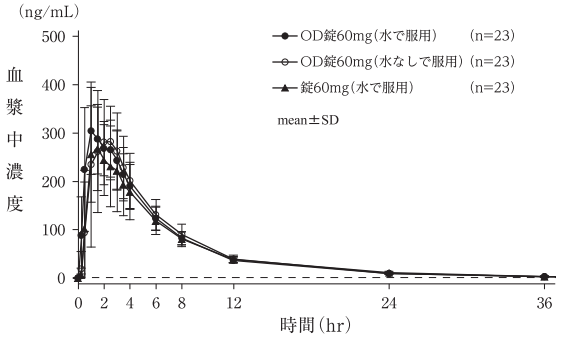
## 1.血中濃度[2, 3, 4)]

(1)**単回投与**

1)**エドキサバンOD錠**

健康成人男性24例にエドキサバンOD錠60mg 1錠(水なし又は水で服用)又はエドキサバン錠60mg 1錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して薬物動態パラメータを比較した。Cmax及び$AUC_{0\text{-}48h}$の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。エドキサバンOD錠15mg及びOD錠30mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をエドキサバンOD錠60mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

**エドキサバンOD錠60mg(水なし又は水で服用)及びエドキサバン錠60mg(水で服用)単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)**



エドキサバンOD錠60mg（水なし又は水で服用）及びエドキサバン錠60mg（水で服用）単回経口投与時の薬物動態パラメータ（空腹時）

| 剤　形 | n | Cmax (ng/mL) | Tmax[a)] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\text{-}48h}$ (ng・h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| OD錠60mg（水なしで服用） | 22 | 355 (26.8) | 1.50 (0.50～3.00) | 6.41 (30.9) | 2030 (17.4) |
| OD錠60mg（水で服用） | 23 | 348 (23.0) | 1.00 (0.50～3.00) | 6.21 (29.2) | 2050 (13.4) |
| 錠60mg（水で服用） | 23 | 316 (27.8) | 1.50 (0.50～4.00) | 6.70 (36.5) | 1890 (16.9) |

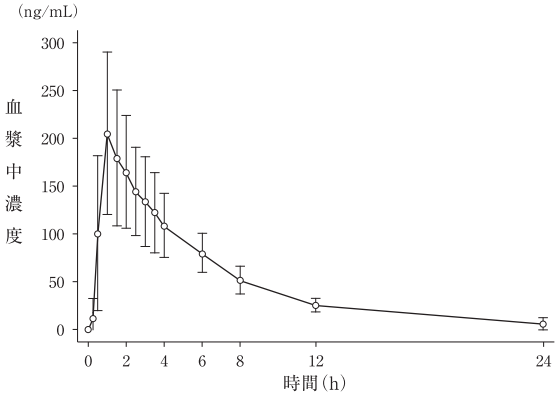
幾何平均値（幾何CV%）、a：中央値（最小値～最大値）、$t_{1/2}$は投与後48時間までの血漿中濃度データに基づく

2）エドキサバン錠

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

エドキサバン単回経口投与時の血漿中濃度推移（空腹時）

（mean±SD、n＝34）




単回経口投与時のエドキサバンの薬物動態パラメータ（空腹時）

| 投与量 | n | Cmax (ng/mL) | Tmax[a)] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 30mg | 34 | 218.9 (34.1) | 1.0 (0.5～3.0) | 4.9 (19.2) | 1,187.0 (21.7) |

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

健康成人39例にエドキサバン30～150mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。

（2）反復投与

健康成人男性9例にエドキサバン120mgを8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

2．血漿蛋白結合率

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

3．吸　収

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

4．分布・代謝・排泄

健康成人男性35例にエドキサバン30mgを単回静脈内投与したとき、本剤の分布容積は107Lであった。全身クリアランスは21.8L/hであり、その約50%（10.7L/h）が腎クリアランスであった。健康成人男性6例にエドキサバン60mgを単回経口投与したマスバランス試験において、投与後168時間までに投与された放射能の35.4%及び62.2%が、それぞれ尿中及び糞中へ排泄され、その大部分（それぞれ23.8%、49.1%）はエドキサバンであった。血漿中にも主にエドキサバンとして存在した。

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

投与後72時間までの血漿中濃度データに基づく$t_{1/2}$は10～14時間であった。　（外国人データ）

5．腎機能障害患者における薬物動態

（1）腎機能障害患者[5)]

腎機能障害患者24例にエドキサバン15mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス（$CL_{CR}$）の低下に伴い$t_{1/2}$の遅延と$AUC_{0\text{-}inf}$の上昇が認められた。　（外国人データ）

腎機能障害患者に15mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 腎機能障害程度（$CL_{CR}$：mL/min） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $CL_{CR}$＞80 | 80≧$CL_{CR}$≧50（軽度） | 50＞$CL_{CR}$≧30（中等度） | 30＞$CL_{CR}$（高度） | 腹膜透析 |
| Cmax (ng/mL) | 81.2 (31.7) | 104 (46.7) | 108 (38.5) | 87.4 (34.1) | 91.7 (57.0) |
| $C_{24h}$ (ng/mL) | 2.34 (28.1) | 3.44 (62.5) | 5.90 (38.4) | 6.88 (36.2) | 8.24 (53.9) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL) | 443 (22.3) | 620 (24.5) | 794 (25.6) | 835 (25.1) | 963 (42.5) |
| $t_{1/2}$[a)] (h) | 8.60 (3.83) | 8.15 (2.82) | 9.44 (2.12) | 16.9 (10.4) | 12.2 (5.29) |
| CL/F (mL/min) | 564 (22.3) | 403 (24.5) | 315 (25.6) | 299 (25.1) | 260 (42.5) |
| $CL_R$ (mL/min) | 197 (16.5) | 121 (37.8) | 67.4[b)] (37.8) | 32.5 (49.3) | － |

幾何平均値（幾何CV%）、n＝8

a：算術平均値（SD）　b：n＝7

注）本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

（2）高度腎機能障害患者[6)]

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

6．肝機能障害患者における薬物動態[7)]

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

7．高齢者における薬物動態

健康高齢男性4例にエドキサバン90mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、健康成人男性と比較し$AUC_{tau}$は33%高値を示した。　（外国人データ）

8．薬物相互作用

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

（1）ジゴキシン（0.25mg/日）とエドキサバン（60mg/日）を併用したとき、ジゴキシン及びエドキサバンの薬物動態への影響はわずかであった。

（2）ケトコナゾール（400mg/日、経口剤：国内未承認）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.9倍に上昇した。

（3）キニジン（300mg×3/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.9倍、1.8倍に上昇した。

（4）ベラパミル（240mg/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.5倍に上昇した。

（5）エリスロマイシン（500mg×4/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.9倍に上昇した。

（6）シクロスポリン（500mg/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、ともに1.7倍に上昇した。

（7）アミオダロン（400mg/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、エドキサバンのCmax及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇した。

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

（9）アスピリン（100mg/日あるいは325mg/日）とエドキサバン60mgを併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3～1.6倍に延長した。

(10)ワルファリンナトリウム(国内未承認)を反復経口投与しPT-INRが2.0～3.0となるように調整後、ワルファリン最終投与の24時間後にエドキサバン60mg 1日1回投与に切り替えたとき、エドキサバン投与1時間後にPT-INRは投与前の2.31(算術平均)から3.83まで上昇したが、24時間後にはプラセボ群と同程度(1.81)まで低下した。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

(外国人データ)

注)本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

## 【臨　床　成　績】

### 1.心房細動患者を対象とした臨床試験成績[8)]

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、エドキサバン30mg(低用量群、減量基準[注])を満たす患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準[注])を満たす患者では30mg)、もしくは対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は2.8年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、対照薬群に対する各エドキサバン群の非劣性が検証された。

注)無作為割付時の体重60kg以下、$CL_{CR}$30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネダロン(国内未承認)併用

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

| エンドポイント | イベント発現例数/被験者数(年間発現率)<br>ワルファリン群に対するハザード比(信頼区間) | | |
|---|---|---|---|
| | エドキサバン低用量群[注1)] | エドキサバン高用量群 | ワルファリン群 |
| 脳卒中/全身性塞栓症[注2)] | 253/7,002(1.61%) | 182/7,012(1.18%) | 232/7,012(1.50%) |
| | 1.07[a)](0.87-1.31)[b)] | 0.79[a)](0.63-0.99)[b)] | – |
| 虚血性脳卒中[注2)] | 226/7,002(1.43%) | 135/7,012(0.87%) | 144/7,012(0.93%) |
| | 1.54(1.25-1.90)[c)] | 0.94(0.75-1.19)[c)] | – |
| 出血性脳卒中[注2)] | 18/7,002(0.11%) | 40/7,012(0.26%) | 76/7,012(0.49%) |
| | 0.23(0.14-0.39)[c)] | 0.53(0.36-0.78)[c)] | – |
| 全身性塞栓症[注2)] | 11/7,002(0.07%) | 8/7,012(0.05%) | 13/7,012(0.08%) |
| | 0.83(0.37-1.85)[c)] | 0.62(0.26-1.50)[c)] | – |
| 心血管死[注3)] | 527/7,034(2.71%) | 530/7,035(2.74%) | 611/7,036(3.17%) |
| | 0.85(0.76-0.96)[c)] | 0.86(0.77-0.97)[c)] | – |
| 全死亡[注3)] | 737/7,034(3.80%) | 773/7,035(3.99%) | 839/7,036(4.35%) |
| | 0.87(0.79-0.96)[c)] | 0.92(0.83-1.01)[c)] | – |
| 重大な心血管系イベント[d)、注3)] | 913/7,034(4.90%) | 827/7,035(4.41%) | 926/7,036(4.98%) |
| | 0.98(0.87-1.11)[e)] | 0.89(0.78-1.00)[e)] | – |
| 非致死性心筋梗塞[注3)] | 148/7,034(0.78%) | 117/7,035(0.62%) | 125/7,036(0.66%) |
| | 1.18(0.93-1.49)[c)] | 0.93(0.72-1.20)[c)] | – |
| 大出血[注4)] | 254/7,002(1.61%) | 418/7,012(2.75%) | 524/7,012(3.43%) |
| | 0.47(0.41-0.55)[c)] | 0.80(0.71-0.91)[c)] | – |

注1)本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。
注2)mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析
注3)ITT(全被験者)、無作為割付日から最終来院日までの期間を対象とした解析
注4)安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析
a：非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定した。
b：97.5%信頼区間(用量ごとの非劣性検証のための多重性調整)
c：95%信頼区間
d：非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、非致死性の全身性塞栓症、心血管疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント
e：99%信頼区間

試験終了時、PT-INRが2.0以上で安定するまでワルファリンと本剤30mg(本剤を減量している患者では15mg)1日1回を併用してエドキサバン高用量群からワルファリンへ切り替えた際、切り替えから30日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。
日本人集団(有効性評価1,010例、安全性評価1,010例)では次の成績が得られ、有効性・安全性ともに試験全体の成績と同様の傾向が認められた。

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

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

注1)本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。
注2)mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析
注3)安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析

### 2.急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験成績[9)]

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

注1)エドキサバン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム[以下、エノキサパリン、本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリン、ワルファリン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリン[本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリンとワルファリンナトリウムを、PT-INRが規定の値に達するまで5～12日間投与した後、各治験薬に切り替えた。
注2)無作為割付時の体重60kg以下、$CL_{CR}$30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル又はキニジン併用、及び無作為割付後のケトコナゾール(経口剤：国内未承認)、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、又はドロネダロン(国内未承認)併用
注3)試験全体の投与終了日後にワルファリンに切り替える場合、PT-INRが2.0～3.0に到達するまで低分子量ヘパリン(エノキサパリン[本適応は国内未承認]、日本では未分画ヘパリン)又はフォンダパリヌクス[静脈血栓塞栓症の再発抑制は国内未承認]とワルファリンを併用した。

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

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

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
注1)mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析
注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析
a：非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定した。

なお、日本人集団(有効性評価209例、安全性評価209例)では次に示す成績が得られた。

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

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

VTE：静脈血栓塞栓症
注1）mITT（治験薬を1回以上服薬した全被験者）、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析
注2）安全性解析対象集団、治験薬投与期間＋3日間を対象とした解析

3．人工膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績[10]
日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者（有効性評価594例、安全性評価703例）に、エドキサバン30mgを1日1回、11～14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11～14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサバン群で大出血は4例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例が3例、4単位を超える輸血を必要とし、かつ、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例が1例であった。

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

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

非劣性の許容限界値は5％と設定した。

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

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

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

非劣性の許容限界値は8％と設定した。

5．股関節骨折手術施行患者を対象とした臨床試験成績[12]
国内で実施した第Ⅲ相試験において、股関節骨折手術施行患者（有効性評価73例、安全性評価88例）に、オープンラベルでエドキサバン30mgを1日1回、11～14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2,000IUを1日2回、11～14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率と、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、次のとおりであった。エドキサバン群で大出血は1例に発現し、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例であった。

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

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

a：参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

## 【薬　効　薬　理】

1．作用機序[13]
エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子（FXa）を競合的かつ選択的に阻害した。トロンビンなど、他の凝固関連因子のセリンプロテアーゼに対する阻害活性は弱かった。

2．抗凝固作用[13]
エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるPT、APTT及びトロンビン時間（TT）を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT＞APTT＞TTの順であった。

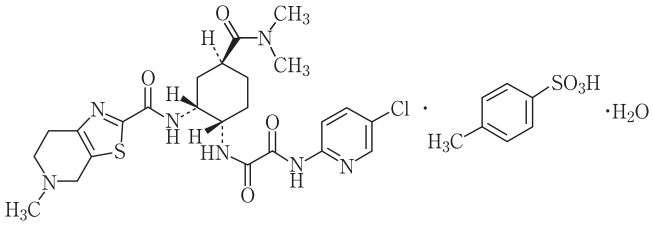
3．血栓モデルにおける抗血栓作用[14]
ラットの静脈血栓モデル、静脈うっ血血栓モデル、動静脈シャントモデル及び組織因子誘発DICモデルにおいて、エドキサバンは単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制した。ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバンは抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長した。

4．止血に及ぼす影響[15]
ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン、ワルファリン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量（BT2）とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量（$ED_{50}$）との比（BT2/$ED_{50}$）は、エドキサバンが10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった。

5．血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース[16]
ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エドキサバントシル酸塩水和物（Edoxaban Tosilate Hydrate）
化学名：*N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N*′-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate
分子式：$C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$
分子量：738.27
構造式：



性　状：白色～微黄白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
融　点：約249℃（分解）
分配係数：1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液（pH4.0）；-0.91
1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液（pH8.0）；1.72

## 【取 扱 い 上 の 注 意】

錠剤表面には使用色素により、リクシアナOD錠15mgは黄色の斑点、リクシアナOD錠30mgは赤色の斑点、リクシアナOD錠60mgは黄色の斑点がそれぞれみられることがある。

## 【 包 装 】

リクシアナOD錠15mg
（プラスチックボトル）100錠
（PTP）100錠　140錠（14錠×10）

リクシアナOD錠30mg
（プラスチックボトル）100錠
（PTP）100錠　140錠（14錠×10）

リクシアナOD錠60mg
（プラスチックボトル）100錠
（PTP）100錠　140錠（14錠×10）

## 【主 要 文 献】


1）社内資料：血液透析患者における薬物動態
2）社内資料：エドキサバンOD錠とエドキサバン錠の生物学的同等性試験
3）社内資料：健康成人男性を対象とした単回投与試験
4）社内資料：健康成人男性を対象とした反復投与試験
5）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
6）社内資料：高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験成績
7）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
8）社内資料：心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績（ENGAGE AF-TIMI 48）
9）社内資料：急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績（Hokusai-VTE）
10）社内資料：人工膝関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
11）社内資料：人工股関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
12）社内資料：股関節骨折手術施行患者における第Ⅲ相試験成績
13）社内資料：エドキサバンのXa酵素阻害作用
14）社内資料：ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用
15）社内資料：出血時間に及ぼす影響
16）社内資料：血液凝固因子製剤による抗凝固活性のリバース


## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。


第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１
TEL：0120−189−132



製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

最新の添付文書を参照すること。　（案）

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

リバーロキサバン錠
処方箋医薬品注)

# イグザレルト®錠 10mg
# イグザレルト®錠 15mg

Xarelto tablets 10mg/15mg

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 錠 10mg | 22400AMX00042000 | 2012 年 4 月 |
| 錠 15mg | 22400AMX00041000 | 2012 年 4 月 |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Dx

## 1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］

2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.6HIV 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

2.10 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m$^2$ 未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルト錠 10mg | イグザレルト錠 15mg |
|---|---|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | |
| 色調 | 淡赤色 | 赤色 |
| 外形 |  |  |
| 直径 | 6mm | 6mm |
| 厚さ | 2.8mm | 2.8mm |
| 質量 | 87.5mg | 87.5mg |
| 識別コード |  |  |

## 4. 効能又は効果

成人

〇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

〇静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

〇静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対す

る本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

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

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

## 6. 用法及び用量

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg1 日 1 回に減量する。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

成人

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

小児

通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

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

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

## 8. 重要な基本的注意

**〈効能共通〉**

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

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

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

- ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］
- 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
- 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
- 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］

8.10 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

8.11 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］

8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15mg1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

8.13 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あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 出血リスクが高い患者**

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1 参照］

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

**9.1.2 低体重の患者**

出血の危険性が増大することがある。

**9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者**

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 腎不全の患者**

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者は除外されている。［2.10、2.11、16.6.1 参照］

**9.2.2 重度の腎障害患者**

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1 参照］

**9.2.3 中等度の腎障害のある患者**

本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス 30～49mL/min、小児では eGFR が 30～60mL/min/1.73m$^2$ の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1 参照］

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者**

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

**9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）**

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。［2.4、16.6.2 参照］

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[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。［2.5 参照］

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[4]。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

**9.7 小児等**

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

9.7.2 生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

・在胎週数 37 週未満
・体重 2.6kg 未満
・経口栄養の期間が 10 日未満

**9.8 高齢者**

一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

## 10. 相互作用

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

**10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.6、16.7.1 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴィキラックス）<br>［2.6 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパク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有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>［2.7 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| 以下のアゾール系 | 本剤の血中濃度が | CYP3A4 及び P-糖 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）<br>ケトコナゾール（国内未発売）<br>［2.8、16.7.2 参照］ | 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。 | タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | 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<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの | リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパクを強力に |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| | 報告がある。 | 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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］

#### 11.1.4 血小板減少（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

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。

- 適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で5～13時間、小児等で1～4時間である。［16.1.1、16.1.2、16.6.3参照］
- 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
- 機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2 グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中 7 例に認められた[5)]。

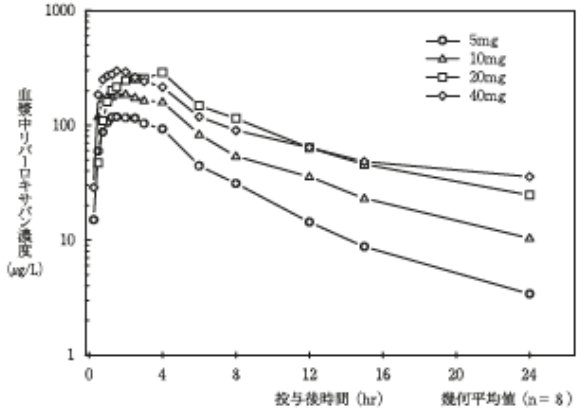
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg [注)] 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。リバーロキサバンの 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。［13.2 参照］




| 投与量 | AUC（μg･h/L） | Cmax（μg/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 | 1564（24.5） | 226.9（18.7） | 1.4（0.5～4.0） | 7.1（35.3） |
| 20mg | 2777（26.9） | 341.7（29.6） | 3.3（0.5～4.0） | 8.9（50.1） |
| 40mg | 3051（21.3） | 329.4（26.1） | 1.4（0.5～2.0） | 12.6（40.0） |

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg [注)] 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。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（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[6)]。

| 用法・用量 | AUC(0-24),ss※（μg･h/L） | Cmax,ss※（μg/L） |
|---|---|---|
| 15mg　1 日 1 回 | 2977.5（36.8） | 276.9（19.8） |
| 15mg　1 日 2 回 | 5955.0（36.8） | 363.0（26.7） |

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

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg [注)] を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112%及び 66%であった（外国人データ）。

#### 16.2.2 食事の影響

(1) リバーロキサバン 20mg [注)] を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した（外国人データ）。

(2) 日本人若年健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 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。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積（Vss）は約 50L であった（外国人データ）。

#### 16.3.2 タンパク結合率

*In vitro* 試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約 92～95%であった。主にアルブミンに結合する。

### 16.4 代謝

リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。［10.参照］

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、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［$^{14}$C］リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、投与量の約 2/3 は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄された（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各 8 例に

リバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CLcr が 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.10、2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照］

### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A 8 例）では、リバーロキサバン 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（外国人データ）。［2.4、9.3.2 参照］

### 16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第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。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

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

幾何平均値（幾何 CV（%））
※1：錠剤又はドライシロップとして投与
※2：ドライシロップとして投与

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リトナビル

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.6、10.1 参照］

### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.8、10.1 参照］

健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg[注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.4 倍、Cmax は 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

健康成人男子 15 例にクラリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.5 倍、Cmax は 1.4 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

健康成人男子 15 例にエリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び Cmax ともに 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.4 リファンピシン

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）とリバーロキサバン 20mg[注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.6 アスピリン

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.7 クロピドグレル

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg1 日 1 回反復投与時にリバーロキサバン 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（外国人データ）。［10.2 参照］

### 16.7.9 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、リバーロキサバン 15mg を 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 のピーク値はリバーロキサバン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。リバーロキサバン投与開始後 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。［8.6、8.11、10.2 参照］

### 16.7.10 その他の薬剤

ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンとリバーロキサバン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、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本剤の成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療

及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 1278 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※1 | 11（1.26） | 22（2.60） | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 16（1.83） | 24（2.84） | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）

※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

※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

※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：HR2.0）[7]。

| 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※ | 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）

※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 639 例中 326 例（51.0%）に認められ、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。

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 14236 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[注)] 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 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 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：HR1.46、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=7061) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7082) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189（1.70） | 243（2.15） | 0.79 (0.65～0.95) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 346（3.11） | 410（3.63） | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）

※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

※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

※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[8]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7125) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475（14.91） | 1449（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 | 1185（11.80） | 1151（11.37） | 1.04 (0.96～1.13) |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 7111 例中 2096 例（29.5%）に認められ、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。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）**

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

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 15mg1 日 2 回（BID）、その後は 15mgQD 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 15mgBID、その後は 15mgQD 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※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性 DVT 患者で本剤 10mgBID→15mgQD 群 191.8 日、15mgBID →15mgQD 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。

※：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 10mgBID→15mgQD 群の 23 例中 13 例、本剤 15mgBID→15mgQD 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 15mgBID→15mgQD 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[9),10)]。

| 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※1 (N=12) n（%） | リバーロキサバン 15mgBID→15mgQD (N=30) n（%） | 対照薬※1 (N=7) n（%） |
| | 10mgBID→15mgQD (N=22) n（%） | 15mgBID→15mgQD (N=25) n（%） | | | |
| 安全性主要評価項目※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）
※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
※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤 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 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 PE 患者 30 例中 15 例（50.0%）に認められた。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。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）**

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

症候性の急性 DVT 患者 3429 例及び急性 PE 患者 4817 例（安全性解析対象例数）に対して、初期 3 週間は本剤 15mgBID、その後は 20mgQD [注)] が食後に投与、又は最低初期 5 日間エノキサパリンナトリウム 1mg/kgBID 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※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。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。

※：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 1731 例中 1264 例及び対照薬群の 1718 例中 1213 例で、急性 PE 患者では、本剤群の 2419 例中 2237 例、対照薬群 2413 例中 2223 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 HR2.0、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=1731) n（%） | 対照薬※1 (N=1718) n（%） | リバーロキサバン (N=2419) n（%） | 対照薬※1 (N=2413) n（%） |
| 有効性主要評価項目※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）※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）

※1：最低 5 日間エノキサパリン 1mg/kg1 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

※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）

※3：致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

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）[11),12)]。

| 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=1718) n（%） | 対照薬※1 (N=1711) n（%） | リバーロキサバン (N=2412) n（%） | 対照薬※1 (N=2405) n（%） |
| 安全性主要評価項目※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）

※1：最低 5 日間エノキサパリン 1mg/kg1 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

※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤 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 1718 例及び PE 患者 2412 例にそれぞれ 401 例（23.3%）及び 776 例（32.2%）に認められた。合計 4130 例中 1177 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%）、腟出血 44 例（1.1%）等であった。
本試験では、55 歳未満の女性における本剤との因果関係が否定できない月経過多の発現頻度が 12.4%（100 例/804 例）であった。

### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr phase III 試験）を実施した。
小児の急性 VTE 患者 491 例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を 5 日以上受けた後、9 日以内に割り付けた本剤群又は対照群において、本剤群では非日本人成人に本剤 20mg 注）（日本人成人に本剤 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の VTE に対する承認用法・用量と同一）が投与され※1、対照群では初期治療を継続投与又はビタミン K 拮抗薬（目標 PT-INR：2.5、範囲：非日本人 2.0～3.0、日本人 2.0～2.5）に切り替えて投与された※2。主要投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月とし、以降 3 ヵ月ごとに医師の判断により最長 12 ヵ月の投与が可能であった。また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では主要投与期間を 1 ヵ月とし、1 ヵ月ごとに医師の判断により最長 3 ヵ月まで投与が可能であった。主要投与期間における平均投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では本剤群 88.0 日、対照群 86.7 日、また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では本剤群 29.8 日、対照群 29.5 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。

※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了 4 時間後、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了 12 時間後又は 1 日 1 回投与終了 24 時間後とし、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 24 時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。

※2：24 時間の間隔を空けた 2 回の測定で INR が 2.0 を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。

有効性主要評価項目の発現頻度（主要投与期間中）は、本剤群 1.2%、対照群 3.0%（HR：0.40、95%CI：0.11～1.41）であった（最大の解析対象集団）。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=335) | | 対照薬 (N=165) | |
|---|---|---|---|---|
| | n（%） | 95%CI（%） | n（%） | 95%CI（%） |
| 有効性主要評価項目※1 | 4（1.2） | 0.4-3.0 | 5（3.0） | 1.2-6.6 |
| 有効性副次評価項目※2 | 5（1.5） | 0.6-3.4 | 6（3.6） | 1.6-7.6 |

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）

※1：再発性症候性 VTE の発現頻度

※2：「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群 3.0%、対照群 1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 0%及び 1.2%であった[13)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=329) | | 対照薬 (N=162) | |
|---|---|---|---|---|
| | n（%） | 95%CI（%） | n（%） | 95%CI（%） |
| 安全性主要評価項目※1 | 10（3.0） | 1.6-5.5 | 3（1.9） | 0.5-5.3 |
| 重大な出血 | 0 | | 2（1.2） | |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 10（3.0） | | 1（0.6） | |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）

※1：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤が投与された小児の急性 VTE 患者 329 例中 90 例（27.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血 20 例（6.1%）、月経過多 20 例（6.1%）であった。ベースライン時に月経のある患者における月経過多は 86 例中 20 例（23.3%）であった。

本試験では、日本人小児の急性 VTE 患者 6 例（本剤群 4 例（生後 0.6 ヵ月～4.2 歳、2.7～12.7kg）、対照群 2 例（生後 0.9 ヵ月～1.5 歳、3.0kg～8.7kg））が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性 VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認められなかった。また、本剤群 4 例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血 1 例のみであった。

注）本剤の成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

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[14)-16)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン（Rivaroxaban）

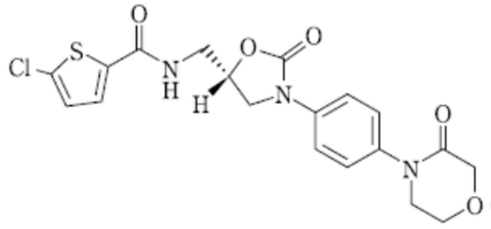
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

**〈イグザレルト錠 10mg〉**

100 錠［10 錠（PTP）×10］
140 錠［14 錠（PTP）×10］
500 錠［10 錠（PTP）×50］
500 錠［瓶、バラ］

**〈イグザレルト錠 15mg〉**

100 錠［10 錠（PTP）×10］
140 錠［14 錠（PTP）×10］
500 錠［10 錠（PTP）×50］
500 錠［瓶、バラ］

## 23. 主要文献


1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5）Pengo V, et al.：Blood. 2018；132：1365-1371
6）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
7）社内資料：日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
8）社内資料：非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）
9）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（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.4）
10）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（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
11）社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
12）社内資料：急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料： 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験
14）Perzborn E, et al.：J Thromb Haemost. 2005；3：514-521
15）Biemond BJ, et al.：Thromb Haemost. 2007；97：471-477
16）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
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
電話 0120-106-398

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

最新の添付文書を参照すること。（案）

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

リバーロキサバン細粒
処方箋医薬品注)

# イグザレルト®細粒分包 10mg
# イグザレルト®細粒分包 15mg

Xarelto fine granules 10mg/15mg

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 細粒分包 10mg | 22700AMX01028000 | 2015 年 12 月 |
| 細粒分包 15mg | 22700AMX01027000 | 2015 年 12 月 |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Dx

## 1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］

2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.6HIV 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

2.10 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m$^2$ 未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルト細粒分包 10mg | イグザレルト細粒分包 15mg |
|---|---|---|
| 剤形 | 細粒剤 | |
| 色調 | 白色 | |

## 4. 効能又は効果

成人

〇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

〇静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

〇静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

## 6. 用法及び用量

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg1 日 1 回に減量する。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

成人

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

小児

通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

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

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

## 8. 重要な基本的注意

**〈効能共通〉**

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

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

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］

・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。

・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］

8.10 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

8.11 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］

8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15mg1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

8.13 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あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1 参照］

・止血障害のある患者（血小板減少症等）
・凝固障害のある患者
・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者
・コントロールできない重症の高血圧症の患者
・血管性網膜症の患者
・活動性悪性腫瘍の患者
・活動性の潰瘍性消化管障害の患者

・消化管潰瘍発症後日の浅い患者
・頭蓋内出血発症後日の浅い患者
・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

**9.1.2 低体重の患者**
出血の危険性が増大することがある。

**9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者**
潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 腎不全の患者**
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者は除外されている。［2.10、2.11、16.6.1 参照］

**9.2.2 重度の腎障害患者**

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**
本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。［7.2、16.6.1 参照］

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1 参照］

**9.2.3 中等度の腎障害のある患者**
本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス 30～49mL/min、小児では eGFR が 30～60mL/min/1.73m$^2$ の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1 参照］

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者**
投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

**9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）**
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。［2.4、16.6.2 参照］

**9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[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。［2.5 参照］

**9.6 授乳婦**
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[4]。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

**9.7 小児等**

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**
9.7.2 生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
・在胎週数 37 週未満
・体重 2.6kg 未満
・経口栄養の期間が 10 日未満

**9.8 高齢者**
一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

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

**10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.6、16.7.1 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴィキラックス）<br>［2.6 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパク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有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>［2.7 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| 以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード） | 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 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| ケトコナゾール（国内未発売）［2.8、16.7.2 参照］ | | |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | 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<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| ジョーンズ・ワート）含有食品 | | |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7 参照］

#### 11.1.4 血小板減少（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

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。

- 適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で 5～13 時間、小児等で 1～4 時間である。［16.1.1、16.1.2、16.6.3 参照］
- 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
- 機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2 グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中 7 例に認められた[5]。

15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カ

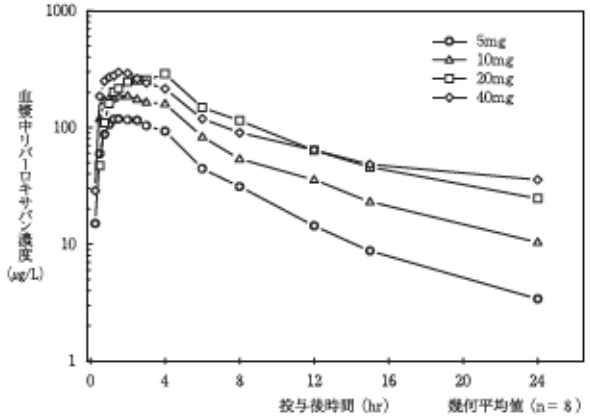
テーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg [注)] 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。リバーロキサバンの 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。［13.2 参照］




| 投与量 | AUC (μg·h/L) | Cmax (μg/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 | 1564 (24.5) | 226.9 (18.7) | 1.4 (0.5～4.0) | 7.1 (35.3) |
| 20mg | 2777 (26.9) | 341.7 (29.6) | 3.3 (0.5～4.0) | 8.9 (50.1) |
| 40mg | 3051 (21.3) | 329.4 (26.1) | 1.4 (0.5～2.0) | 12.6 (40.0) |

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg [注)] 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。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（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 [6)]。

| 用法・用量 | AUC(0-24),ss※ (μg·h/L) | Cmax,ss※ (μg/L) |
|---|---|---|
| 15mg　1 日 1 回 | 2977.5 (36.8) | 276.9 (19.8) |
| 15mg　1 日 2 回 | 5955.0 (36.8) | 363.0 (26.7) |

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

#### 16.1.3 生物学的同等性

細粒剤 10mg 及び錠剤 10mg、並びに細粒剤 15mg 及び錠剤 15mg を日本人若年健康成人男子各 40 例にクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC(0-$t_{last}$)、Cmax）について統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、いずれの含量においても細粒剤と錠剤の間に生物学的同等性が確認された。

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-$t_{last}$) (μg·h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg (n=40) | 細粒剤 | 1440 (20.7) | 217 (23.4) | 1.5（0.5～4.0） | 8.38 (40.0) |
| | 錠剤 | 1390 (20.0) | 215 (25.0) | 1.8（0.8～4.0） | 8.25 (42.4) |
| 15mg (n=39) | 細粒剤 | 1870 (23.3) | 253 (25.0) | 2.5（0.5～4.0） | 8.94 (46.4) |
| | 錠剤 | 1820 (21.3) | 248 (30.2) | 2.0（0.5～4.0） | 9.23 (58.8) |

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））（薬物動態解析対象集団）

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg [注)] を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112%及び 66%であった（外国人データ）。

#### 16.2.2 食事の影響

(1) リバーロキサバン 20mg [注)] を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した（外国人データ）。

(2) 日本人若年健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 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。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積（Vss）は約 50L であった（外国人データ）。

#### 16.3.2 タンパク結合率

*In vitro* 試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約 92～95%であった。主にアルブミンに結合する。

### 16.4 代謝

リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。［10.参照］

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、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［$^{14}$C］リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、投与量の約 2/3 は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄された（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各 8 例にリバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第Ⅹa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も

1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CLcr が 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.10、2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照］

### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A 8 例）では、リバーロキサバン 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（外国人データ）。［2.4、9.3.2 参照］

### 16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第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。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg [注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.6、10.1 参照］

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.8、10.1 参照］

健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg [注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.4 倍、Cmax は 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

健康成人男子 15 例にクラリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.5 倍、Cmax は 1.4 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

健康成人男子 15 例にエリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び Cmax ともに 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.4 リファンピシン

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）とリバーロキサバン 20mg [注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.6 アスピリン

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.7 クロピドグレル

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg1 日 1 回反復投与時にリバーロキサバン 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（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.9 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、リバーロキサバン 15mg を 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 のピーク値はリバーロキサバン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。リバーロキサバン投与開始後 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。［8.6、8.11、10.2 参照］

#### 16.7.10 その他の薬剤

ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンとリバーロキサバン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、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本剤の成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤[注1)]と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 1278 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※1 | 11（1.26） | 22（2.60） | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 16（1.83） | 24（2.84） | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）

※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

※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

※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：HR2.0）[7)]。

| 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※ | 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）

※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 639 例中 326 例（51.0%）に認められ、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。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤[注1)]と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 14236 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[注2)]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 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 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：HR1.46、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=7061) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7082) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189（1.70） | 243（2.15） | 0.79 (0.65～0.95) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 346（3.11） | 410（3.63） | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）

※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

※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

※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[8)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7125) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475（14.91） | 1449（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 | 1185（11.80） | 1151（11.37） | 1.04 (0.96～1.13) |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 7111 例中 2096 例

（29.5%）に認められ、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。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）**

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤[注 1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

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 15mg1 日 2 回（BID）、その後は 15mgQD 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 15mgBID、その後は 15mgQD 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※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性 DVT 患者で本剤 10mgBID→15mgQD 群 191.8 日、15mgBID →15mgQD 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。

※：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 10mgBID→15mgQD 群の 23 例中 13 例、本剤 15mgBID→15mgQD 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 15mgBID→15mgQD 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[9), 10)]。

| 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※1 (N=12) n（%） | リバーロキサバン 15mgBID→15mgQD (N=30) n（%） | 対照薬※1 (N=7) n（%） |
| | 10mgBID→15mgQD (N=22) n（%） | 15mgBID→15mgQD (N=25) n（%） | | | |
| 安全性主要評価項目※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）

※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

※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤 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 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 PE 患者 30 例中 15 例（50.0%）に認められた。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。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）**

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤[注 1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

症候性の急性 DVT 患者 3429 例及び急性 PE 患者 4817 例（安全性解析対象例数）に対して、初期 3 週間は本剤 15mgBID、その後は 20mgQD[注 2)]が食後に投与、又は最低初期 5 日間エノキサパリンナトリウム 1mg/kgBID 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※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。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。

※：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 1731 例中 1264 例及び対照薬群の 1718 例中 1213 例で、急性 PE 患者では、本剤群の 2419 例中 2237 例、対照薬群 2413 例中 2223 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 HR2.0、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=1731) n（%） | 対照薬※1 (N=1718) n（%） | リバーロキサバン (N=2419) n（%） | 対照薬※1 (N=2413) n（%） |
| 有効性主要評価項目※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）※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）

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1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
※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）
※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

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）[11),12)]。

| 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=1718) n（%） | 対照薬※1 (N=1711) n（%） | リバーロキサバン (N=2412) n（%） | 対照薬※1 (N=2405) n（%） |
| 安全性主要評価項目※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）
※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1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
※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤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1718例及びPE患者2412例にそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められた。合計4130例中1177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%）、腟出血44例（1.1%）等であった。
本試験では、55歳未満の女性における本剤との因果関係が否定できない月経過多の発現頻度が12.4%（100例/804例）であった。

### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児の急性VTE患者（18歳未満）を対象に、本剤[注3)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr phase III試験）を実施した。
小児の急性VTE患者491例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を5日以上受けた後、9日以内に割り付けた本剤群又は対照群において、本剤群では非日本人成人に本剤20mg[注2)]（日本人成人に本剤15mg）を1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児のVTEに対する承認用法・用量と同一）が投与され※1、対照群では初期治療を継続投与又はビタミンK拮抗薬（目標PT-INR：2.5、範囲：非日本人2.0～3.0、日本人2.0～2.5）に切り替えて投与された※2。主要投与期間は、2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者では3ヵ月とし、以降3ヵ月ごとに医師の判断により最長12ヵ月の投与が可能であった。また2歳未満のカテーテル関連VTE患者では主要投与期間を1ヵ月とし、1ヵ月ごとに医師の判断により最長3ヵ月まで投与が可能であった。主要投与期間における平均投与期間は、2歳以上の患者及び2歳未満の非カテーテル関連VTE患者では本剤群88.0日、対照群86.7日、また2歳未満のカテーテル関連VTE患者では本剤群29.8日、対照群29.5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。
※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、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24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。
※2：24時間の間隔を空けた2回の測定でINRが2.0を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。

有効性主要評価項目の発現頻度（主要投与期間中）は、本剤群1.2%、対照群3.0%（HR：0.40、95%CI：0.11～1.41）であった（最大の解析対象集団）。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=335) | | 対照薬 (N=165) | |
|---|---|---|---|---|
| | n（%） | 95%CI（%） | n（%） | 95%CI（%） |
| 有効性主要評価項目※1 | 4（1.2） | 0.4-3.0 | 5（3.0） | 1.2-6.6 |
| 有効性副次評価項目※2 | 5（1.5） | 0.6-3.4 | 6（3.6） | 1.6-7.6 |

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）
※1：再発性症候性VTEの発現頻度
※2：「再発性症候性VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群3.0%、対照群1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0%及び1.2%であった[13)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=329) | | 対照薬 (N=162) | |
|---|---|---|---|---|
| | n（%） | 95%CI（%） | n（%） | 95%CI（%） |
| 安全性主要評価項目※1 | 10（3.0） | 1.6-5.5 | 3（1.9） | 0.5-5.3 |
| 重大な出血 | 0 | | 2（1.2） | |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 10（3.0） | | 1（0.6） | |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤が投与された小児の急性VTE患者329例中90例（27.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血20例（6.1%）、月経過多20例（6.1%）であった。ベースライン時に月経のある患者における月経過多は86例中20例（23.3%）であった。

本試験では、日本人小児の急性VTE患者6例（本剤群4例（生後0.6ヵ月～4.2歳、2.7～12.7kg）、対照群2例（生後0.9ヵ月～1.5歳、3.0kg～8.7kg））が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認められなかった。また、本剤群4例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血1例のみであった。

注1）錠剤
注2）本剤の成人における承認用法・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15mg1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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

注 3）錠剤又はドライシロップ

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

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[14) -16)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン (Rivaroxaban)

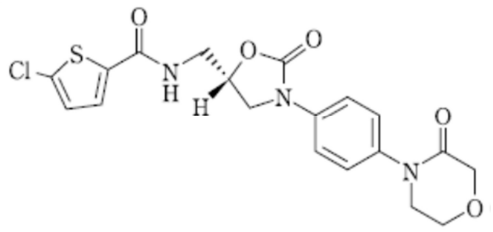
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

**〈イグザレルト細粒分包 10mg〉**

90 包 [3 包×30]

**〈イグザレルト細粒分包 15mg〉**

90 包 [3 包×30]

## 23. 主要文献


1) 社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3) 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（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6) 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
7) 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（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
8) 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（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）
9) 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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.4）
10) 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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
11) 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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
12) 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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験
14) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
15) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
16) 社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先

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

電話 0120-106-398


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

最新の添付文書を参照すること。 （案）

20XX 年 XX 月改訂（第 x 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

**貯法**：室温保存
**有効期間**：24 ヵ月

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤

リバーロキサバン口腔内崩壊錠
処方箋医薬品注)

# イグザレルト®OD 錠 10mg
# イグザレルト®OD 錠 15mg

Xarelto OD tablets 10mg/15mg

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| OD 錠 10mg | 30200AMX00759000 | |
| OD 錠 15mg | 30200AMX00760000 | |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

## 1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］

2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.6HIV 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］

2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

2.10 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

2.11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m$^2$未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルト OD 錠 10mg | イグザレルト OD 錠 15mg |
|---|---|---|
| 剤形 | 素錠（口腔内崩壊錠） | 素錠（口腔内崩壊錠） |
| 色調 | 白色 | 白色 |
| 外形 |  |  |
| 直径 | 7.0mm | 8.5mm |
| 厚さ | 3.2mm | 3.4mm |
| 質量 | 120mg | 180mg |

## 4. 効能又は効果

成人

〇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

〇静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

〇静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、

これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

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

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

## 6. 用法及び用量

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg1 日 1 回に減量する。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

成人

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

小児

通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

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

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

## 8. 重要な基本的注意

**〈効能共通〉**

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

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

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

- ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］
- 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
- 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
- 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

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

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症（成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］

8.10 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

8.11 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］

8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15mg1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。

8.13 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あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1参照］
・止血障害のある患者（血小板減少症等）
・凝固障害のある患者
・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者
・コントロールできない重症の高血圧症の患者
・血管性網膜症の患者
・活動性悪性腫瘍の患者
・活動性の潰瘍性消化管障害の患者
・消化管潰瘍発症後日の浅い患者
・頭蓋内出血発症後日の浅い患者
・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

**9.1.2 低体重の患者**
出血の危険性が増大することがある。

**9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者**
潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 腎不全の患者**
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者は除外されている。［2.10、2.11、16.6.1参照］

**9.2.2 重度の腎障害患者**
**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**
本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。［7.2、16.6.1参照］
**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**
投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1参照］

**9.2.3 中等度の腎障害のある患者**
本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス 30～49mL/min、小児では eGFR が 30～60mL/min/1.73m$^2$ の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1参照］

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者**
投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3参照］

**9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）**
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。［2.4、16.6.2参照］

**9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[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。［2.5参照］

**9.6 授乳婦**
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[4]。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

**9.7 小児等**
**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**
9.7.2 生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
・在胎週数 37 週未満
・体重 2.6kg 未満
・経口栄養の期間が 10 日未満

**9.8 高齢者**
一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第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。

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

**10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.6、16.7.1参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴィキラックス）<br>［2.6参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパク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有する製剤（スタリビルド、ゲンボイ | 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 | CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| ヤ、プレジコビックス）［2.7 参照］ | り、出血の危険性が増大するおそれがある。 | |
| 以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）<br>ケトコナゾール（国内未発売）<br>［2.8、16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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。<br>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | 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<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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。<br>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| | 小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤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。 | |
| リファンピシン［16.7.4参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパク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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］

#### 11.1.4 血小板減少（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

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

| | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| その他 | 挫傷 | 創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労 | 限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫 | |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

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。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2 グリコプロテイン I 抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中 7 例に認められた[5]。

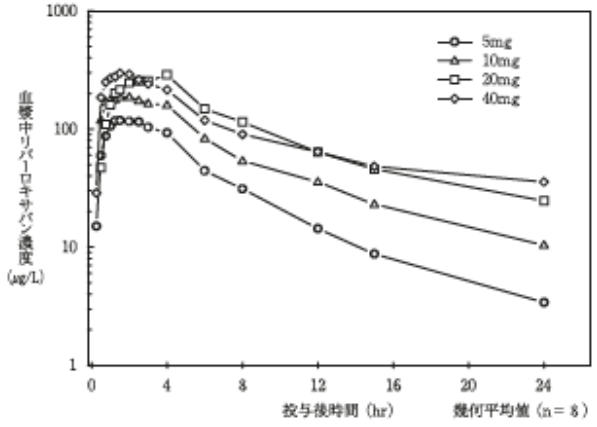
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg[注)] 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。リバーロキサバンの 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。［13.2 参照］




| 投与量 | AUC（μg･h/L） | Cmax（μg/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 | 1564（24.5） | 226.9（18.7） | 1.4（0.5～4.0） | 7.1（35.3） |
| 20mg | 2777（26.9） | 341.7（29.6） | 3.3（0.5～4.0） | 8.9（50.1） |
| 40mg | 3051（21.3） | 329.4（26.1） | 1.4（0.5～2.0） | 12.6（40.0） |

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg[注)] 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。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（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[6]。

| 用法・用量 | AUC(0-24),ss※（μg･h/L） | Cmax,ss※（μg/L） |
|---|---|---|
| 15mg　1 日 1 回 | 2977.5（36.8） | 276.9（19.8） |
| 15mg　1 日 2 回 | 5955.0（36.8） | 363.0（26.7） |

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

#### 16.1.3 生物学的同等性

日本人健康成人男性に、リバーロキサバン OD 錠 10mg とリバーロキサバン錠 10mg、又はリバーロキサバン OD 錠 15mg とリバーロキサバン錠 15mg をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与した。リバーロキサバン OD 錠は水で服用又は水なしでの服用とし、リバーロキサバン錠は水で服用した。血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC(0-$t_{last}$)及び Cmax）について統計解析を行った結果、幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、

いずれの含量でも両製剤の生物学的同等性が確認された。

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-$t_{last}$) (μg·h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg (n=40) | OD錠 (水で服用) | 1460 (23.6) | 230 (27.2) | 1.5 (0.5～4.0) | 8.37 (43.6) |
| | 錠 (水で服用) | 1510 (18.1) | 245 (22.1) | 2.5 (0.5～4.0) | 8.09 (52.4) |
| 10mg (n=39) | OD錠 (水なしでの服用) | 1580 (26.9) | 240 (28.0) | 2.0 (0.5～4.0) | 6.99 (33.1) |
| | 錠 (水で服用) | 1530 (30.2) | 231 (35.5) | 1.5 (0.5～4.0) | 6.50 (31.4) |
| 15mg (n=39) | OD錠 (水で服用) | 1800 (27.3) | 265 (31.9) | 2.5 (0.5～4.0) | 9.19 (55.9) |
| | 錠 (水で服用) | 1710 (27.8) | 248 (31.7) | 2.0 (0.5～4.0) | 9.38 (61.2) |
| 15mg (n=40) | OD錠 (水なしでの服用) | 2150 (26.6) | 290 (33.0) | 2.0 (0.75～4.0) | 8.76 (53.6) |
| | 錠 (水で服用) | 2170 (27.1) | 284 (31.7) | 2.0 (0.5～4.0) | 7.79 (45.4) |

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））（薬物動態解析対象集団）

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg [注)] を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112%及び 66%であった（外国人データ）。

#### 16.2.2 食事の影響

(1) リバーロキサバン 20mg [注)] を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した（外国人データ）。

(2) 日本人若年健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 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。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積（Vss）は約 50L であった（外国人データ）。

#### 16.3.2 タンパク結合率

*In vitro* 試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約 92～95%であった。主にアルブミンに結合する。

### 16.4 代謝

リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。［10.参照］

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、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［$^{14}$C］リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、投与量の約 2/3 は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄された（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各 8 例にリバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CLcr が 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.10、2.11、7.1、7.2、9.2.1-9.2.3 参照］

#### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A 8 例）では、リバーロキサバン 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（外国人データ）。［2.4、9.3.2 参照］

#### 16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第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。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg [注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

| 用法 | 年齢 | n | AUC(0-24),ss (μg·h/L) | Cmax,ss (μg/L) | Ctrough,ss (μg/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1日1回 | 12～<18※1 | 173 | 2120 (26.4) | 238 (20.0) | 20.7 (45.9) | 4.17 (19.1) |
| | 6～<12※1 | 29 | 1960 (31.8) | 247 (23.1) | 15.4 (56.4) | 3.44 (21.6) |
| 1日2回 | 12～<18※2 | 1 | 1770 | 123 | 30.5 | 3.76 |
| | 6～<12※1 | 38 | 1960 (32.0) | 148 (25.5) | 27.5 (51.4) | 3.11 (18.4) |
| | 2～<6※2 | 39 | 2370 (42.2) | 185 (31.8) | 30.6 (72.3) | 2.90 (25.1) |
| | 0.5～<2※2 | 4 | 1640 (49.4) | 156 (39.8) | 12.6 (82.8) | 1.92 (19.6) |
| 1日3回 | 2～<6※2 | 5 | 2480 (30.9) | 162 (25.4) | 41.2 (46.6) | 2.24 (15.9) |
| | 0.5～<2※2 | 18 | 1890 (34.4) | 132 (27.2) | 26.2 (57.0) | 1.89 (21.3) |
| | 生後～<0.5※2 | 13 | 1590 (29.6) | 119 (24.1) | 18.5 (50.4) | 1.61 (17.8) |

幾何平均値（幾何 CV（%））
※1：錠剤又はドライシロップとして投与
※2：ドライシロップとして投与

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.6、10.1 参照］

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.8、10.1 参照］

健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg [注)] を併用投与した際、リバーロキサバン

の AUC は 1.4 倍、Cmax は 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン**

健康成人男子 15 例にクラリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.5 倍、Cmax は 1.4 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

健康成人男子 15 例にエリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び Cmax ともに 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.4 リファンピシン**

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）とリバーロキサバン 20mg [注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.5 エノキサパリン**

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.6 アスピリン**

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.7 クロピドグレル**

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.8 ナプロキセン**

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg1 日 1 回反復投与時にリバーロキサバン 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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.9 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、リバーロキサバン 15mg を 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 のピーク値はリバーロキサバン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。リバーロキサバン投与開始後 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。［8.6、8.11、10.2 参照］

**16.7.10 その他の薬剤**

ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンとリバーロキサバン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、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本剤の成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

**17.1.1 国内第Ⅲ相試験**

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤[注 1)]と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 1278 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※1 | 11（1.26） | 22（2.60） | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 16（1.83） | 24（2.84） | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）

※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

※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

※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：HR2.0）[7)]。

| 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※ | 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）
※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 639 例中 326 例（51.0%）に認められ、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。

### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤[注 1)]と用量調節ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（ROCKET AF 試験）を実施した。

非弁膜症性心房細動患者 14236 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 [注 2)]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 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 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：HR1.46、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=7061) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7082) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189（1.70） | 243（2.15） | 0.79 (0.65～0.95) |
| 有効性副次的評価項目 1※2 | 346（3.11） | 410（3.63） | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目 2※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）
※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
※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
※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[8)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n（/100 患者年） | ワルファリン (N=7125) n（/100 患者年） | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475（14.91） | 1449（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 | 1185（11.80） | 1151（11.37） | 1.04 (0.96～1.13) |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は 7111 例中 2096 例（29.5%）に認められ、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。

**〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤[注 1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（J-EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験）を実施した。

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 15mg1 日 2 回（BID）、その後は 15mgQD 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 15mgBID、その後は 15mgQD 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※。投与期間は医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性 DVT 患者で本剤 10mgBID→15mgQD 群 191.8 日、15mgBID →15mgQD 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。

※：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 10mgBID→15mgQD 群の 23 例中 13 例、本剤 15mgBID→15mgQD 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 15mgBID→15mgQD 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[9),10)]。

| 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 | | | リバーロキサバン | |
| | 10mgBID→15mgQD (N=22) n (%) | 15mgBID→15mgQD (N=25) n (%) | 対照薬※1 (N=12) n (%) | 15mgBID→15mgQD (N=30) n (%) | 対照薬※1 (N=7) n (%) |
| 安全性主要評価項目※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）

※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

※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤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PE患者30例中15例（50.0%）に認められた。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。

### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）

急性症候性DVT又はPE患者を対象に、本剤[注1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT及びPE試験）を実施した。

症候性の急性DVT患者3429例及び急性PE患者4817例（安全性解析対象例数）に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は20mgQD[注2)]が食後に投与、又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kgBID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※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。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。

※：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1731例中1264例及び対照薬群の1718例中1213例で、急性PE患者では、本剤群の2419例中2237例、対照薬群2413例中2223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HR2.0、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=1731) n (%) | 対照薬※1 (N=1718) n (%) | リバーロキサバン (N=2419) n (%) | 対照薬※1 (N=2413) n (%) |
| 有効性主要評価項目※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）※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）

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1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

※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）

※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

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）[11),12)]。

| 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=1718) n (%) | 対照薬※1 (N=1711) n (%) | リバーロキサバン (N=2412) n (%) | 対照薬※1 (N=2405) n (%) |
| 安全性主要評価項目※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）

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1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

※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

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤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1718例及びPE患者2412例にそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められた。合計4130例中1177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%）、腟出血44例（1.1%）等であった。

本試験では、55歳未満の女性における本剤との因果関係が否定できない月経過多の発現頻度が12.4%（100例/804例）であった。

### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児の急性VTE患者（18歳未満）を対象に、本剤[注3)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr

phase III 試験）を実施した。
小児の急性 VTE 患者 491 例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を 5 日以上受けた後、9 日以内に割り付けた本剤群又は対照群において、本剤群では非日本人成人に本剤 20mg [注 2)]（日本人成人に本剤 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の VTE に対する承認用法・用量と同一）が投与され※1、対照群では初期治療を継続投与又はビタミン K 拮抗薬（目標 PT-INR：2.5、範囲：非日本人 2.0～3.0、日本人 2.0～2.5）に切り替えて投与された※2。主要投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月とし、以降 3 ヵ月ごとに医師の判断により最長 12 ヵ月の投与が可能であった。また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では主要投与期間を 1 ヵ月とし、1 ヵ月ごとに医師の判断により最長 3 ヵ月まで投与が可能であった。主要投与期間における平均投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では本剤群 88.0 日、対照群 86.7 日、また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では本剤群 29.8 日、対照群 29.5 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。
※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了 4 時間後、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了 12 時間後又は 1 日 1 回投与終了 24 時間後とし、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 24 時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。
※2：24 時間の間隔を空けた 2 回の測定で INR が 2.0 を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。

有効性主要評価項目の発現頻度（主要投与期間中）は、本剤群 1.2%、対照群 3.0%（HR：0.40、95%CI：0.11～1.41）であった（最大の解析対象集団）。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=335) | | 対照薬 (N=165) | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | 95%CI (%) | n (%) | 95%CI (%) |
| 有効性主要評価項目※1 | 4 (1.2) | 0.4-3.0 | 5 (3.0) | 1.2-6.6 |
| 有効性副次評価項目※2 | 5 (1.5) | 0.6-3.4 | 6 (3.6) | 1.6-7.6 |

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）
※1：再発性症候性 VTE の発現頻度
※2：「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群 3.0%、対照群 1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 0%及び 1.2%であった[13)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=329) | | 対照薬 (N=162) | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | 95%CI (%) | n (%) | 95%CI (%) |
| 安全性主要評価項目※1 | 10 (3.0) | 1.6-5.5 | 3 (1.9) | 0.5-5.3 |
| 重大な出血 | 0 | | 2 (1.2) | |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 10 (3.0) | | 1 (0.6) | |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤が投与された小児の急性 VTE 患者 329 例中 90 例（27.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血 20 例（6.1%）、月経過多 20 例（6.1%）であった。ベースライン時に月経のある患者における月経過多は 86 例中 20 例（23.3%）であった。

本試験では、日本人小児の急性 VTE 患者 6 例（本剤群 4 例（生後 0.6 ヵ月～4.2 歳、2.7～12.7kg）、対照群 2 例（生後 0.9 ヵ月～1.5 歳、3.0kg～8.7kg））が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性 VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認められなかった。また、本剤群 4 例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血 1 例のみであった。

注 1）錠剤
注 2）本剤の成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。
注 3）錠剤又はドライシロップ

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

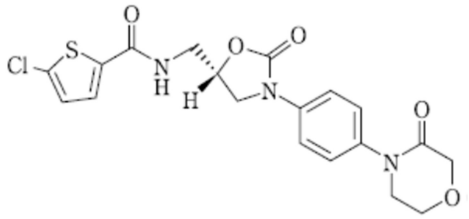
本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

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[14) -16)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン（Rivaroxaban）
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
**分子量**：435.88
**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。
**化学構造式**：



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

**〈イグザレルト OD 錠 10mg〉**
100 錠［10 錠（PTP）×10］
140 錠［14 錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

〈イグザレルトOD錠15mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

## 23. 主要文献


1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6）
2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3）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（イグザレルト錠 2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3）
4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4）
5）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6）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
7）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（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
8）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（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）
9）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（イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4）
10）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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
11）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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
12）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（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験
14）Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
15）Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
16）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先
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
電話 0120-106-398


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること。

20xx 年 xx 月作成（第 x 版）

（案）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

**貯法**：室温保存
**有効期間**：36 ヵ月

リバーロキサバンドライシロップ
処方箋医薬品注)

# イグザレルト®ドライシロップ小児用 51.7mg
# イグザレルト®ドライシロップ小児用 103.4mg

Xarelto dry syrup for pediatric 51.7mg/103.4mg

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 51.7mg | | |
| 103.4mg | | |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

## 1. 警告

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.6 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.8 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］
2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m$^2$未満）のある患者［9.2.1、16.6.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg | イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg |
|---|---|---|
| 色・性状 | 白色の顆粒（懸濁して用いるシロップ剤） | 白色の顆粒（懸濁して用いるシロップ剤） |
| 懸濁液の濃度 | 1mg/mL（水 50mL で懸濁） | 1mg/mL（水 100mL で懸濁） |

## 4. 効能又は効果

**静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制**

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。
5.2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

## 6. 用法及び用量

通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。

| 体重 | 1 回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当） | | | 1 日用量 |
|---|---|---|---|---|
| | 1 日 1 回 | 1 日 2 回 | 1 日 3 回 | |
| 2.6kg 以上 3kg 未満 | | | 0.8mg | 2.4mg |
| 3kg 以上 4kg 未満 | | | 0.9mg | 2.7mg |
| 4kg 以上 5kg 未満 | | | 1.4mg | 4.2mg |
| 5kg 以上 7kg 未満 | | | 1.6mg | 4.8mg |
| 7kg 以上 8kg 未満 | | | 1.8mg | 5.4mg |
| 8kg 以上 9kg 未満 | | | 2.4mg | 7.2mg |
| 9kg 以上 10kg 未満 | | | 2.8mg | 8.4mg |
| 10kg 以上 12kg 未満 | | | 3.0mg | 9.0mg |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 12kg 以上 30kg 未満 | | 5mg | | 10mg |
| 30kg 以上 | 15mg | | | 15mg |

## 8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］

・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。

・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

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

8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.1 参照］

8.10 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1 参照］

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

#### 9.1.2 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者

投与しないこと。臨床試験では、1 歳未満で血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル値を超える患者、及び 1 歳以上で eGFR が 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者は除外されている。［2.9、16.6.1、17.1.1 参照］

#### 9.2.2 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。eGFR が 30～60mL/min/1.73m$^2$ の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1 参照］

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

#### 9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。［2.4、16.6.2 参照］

### 9.7 小児等

生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

・在胎週数 37 週未満
・体重 2.6kg 未満
・経口栄養の期間が 10 日未満

## 10. 相互作用

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

である。［16.4 参照］

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.5、16.7.1 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴィキラックス）<br>［2.5 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパク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有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>［2.6 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |
| 以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）<br>ケトコナゾール（国内未発売）<br>［2.7、16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 |

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重 30kg 以上の小児には、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重 30kg 未満の小児では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。 | 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<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重 30kg 以上の小児には、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| | 適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。 | |
| リファンピシン［16.7.4参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパク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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］

#### 11.1.4 血小板減少（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

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。

・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で 5～13 時間、小児等で 1～4 時間である。［16.1.1、16.1.2、16.6.3 参照］
・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
・機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 分包して交付しないこと。

14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

#### 14.2.1 調製方法

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

#### 14.2.2 投与時

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

#### 14.2.3 保存時

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において実施された 3 抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2 グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中 7 例に認められた[1]。

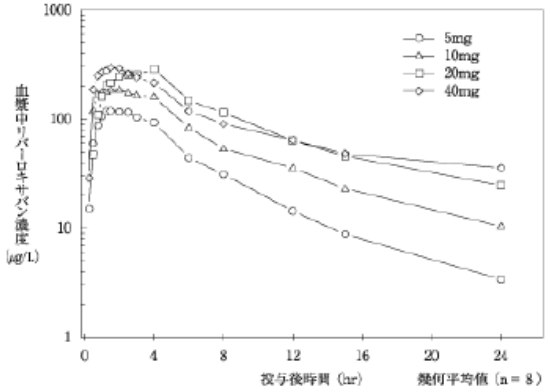
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg[注)] 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。リバーロキサバンの 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。［13.2 参照］




| 投与量 | AUC (μg·h/L) | Cmax (μg/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 | 1564 (24.5) | 226.9 (18.7) | 1.4 (0.5～4.0) | 7.1 (35.3) |
| 20mg | 2777 (26.9) | 341.7 (29.6) | 3.3 (0.5～4.0) | 8.9 (50.1) |
| 40mg | 3051 (21.3) | 329.4 (26.1) | 1.4 (0.5～2.0) | 12.6 (40.0) |

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg[注)] 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。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

成人の症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（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[2]。

| 用法・用量 | AUC(0-24),ss※ (μg·h/L) | Cmax,ss※ (μg/L) |
|---|---|---|
| 15mg　1 日 1 回 | 2977.5 (36.8) | 276.9 (19.8) |
| 15mg　1 日 2 回 | 5955.0 (36.8) | 363.0 (26.7) |

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

#### 16.1.3 生物学的同等性

外国人健康成人男性にリバーロキサバンドライシロップ小児用 10mg とリバーロキサバン錠 10mg、又は日本人健康成人男性にリバーロキサバンドライシロップ小児用 15mg とリバーロキサバン錠 15mg をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与した。血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC(0-tlast)及び Cmax）について統計解析を行った結果、幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-tlast) (μg·h/L) | Cmax (μg/L) | Tmax※ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg (n=30) | ドライシロップ | 1010 (27.6) | 143 (23.1) | 1.5 (0.75～ | 10.1 (43.9) |

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-tlast)<br>(μg･h/L) | Cmax<br>(μg/L) | Tmax※<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 4.0) | |
| | 錠 | 989<br>(29.6) | 127<br>(27.5) | 2.5<br>(0.75～<br>4.0) | 10.8<br>(42.9) |
| 15mg<br>(n=43) | ドライシロップ | 1840<br>(23.9) | 256<br>(23.1) | 1.5<br>(0.5～<br>4.0) | 7.90<br>(50.7) |
| | 錠 | 1720<br>(23.6) | 222<br>(28.4) | 2.5<br>(0.5～<br>6.0) | 7.98<br>(55.0) |

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））（薬物動態解析対象集団）

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

リバーロキサバン 5mg 及び 20mg [注)] を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 112%及び 66%であった（外国人データ）。

#### 16.2.2 食事の影響

(1) リバーロキサバン 20mg [注)] を食後に投与した際、AUC は空腹時投与した際と比較し 39%増加した（外国人データ）。

(2) 日本人若年健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 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。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積（Vss）は約 50L であった（外国人データ）。

#### 16.3.2 タンパク結合率

*In vitro* 試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約 92～95%であった。主にアルブミンに結合する。

### 16.4 代謝

リバーロキサバンは主に CYP3A4 及び CYP2J2 による代謝経路により代謝され、主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である。

*In vitro* 試験において、リバーロキサバンが輸送タンパクである P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であることが示されている。［10.参照］

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、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［$^{14}$C］リバーロキサバン 10mg を単回経口投与した際、投与量の約 2/3 は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約 1/3 が未変化体のまま腎排泄された（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者（成人）

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各 8 例にリバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CLcr が 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.9、9.2.1、9.2.2 参照］

#### 16.6.2 肝障害患者（成人）

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A 8 例）では、リバーロキサバン 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（外国人データ）。［2.4、9.3.2 参照］

#### 16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第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。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg [注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.5、10.1 参照］

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.7、10.1 参照］

健康成人男子 13 例にフルコナゾール 400mg とリバーロキサバン 20mg [注)] を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.4 倍、Cmax は 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

健康成人男子 15 例にクラリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC は 1.5 倍、Cmax は 1.4 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

健康成人男子 15 例にエリスロマイシン 500mg とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの AUC 及び Cmax ともに 1.3 倍上昇した（外国人データ）。［10.2 参照］

#### 16.7.4 リファンピシン

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）とリバーロキサバン 20mg [注)] を併

用投与した際、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.5 エノキサパリン**

健康成人男子 10 例にエノキサパリン 4000IU とリバーロキサバン 10mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.6 アスピリン**

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.7 クロピドグレル**

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 とリバーロキサバン 15mg を併用投与した際、リバーロキサバン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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.8 ナプロキセン**

健康成人男子 11 例にナプロキセン 500mg1 日 1 回反復投与時にリバーロキサバン 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（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.9 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、リバーロキサバン 15mg を 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 のピーク値はリバーロキサバン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。リバーロキサバン投与開始後 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。［8.6、10.2 参照］

**16.7.10 その他の薬剤**

ミダゾラム、ジゴキシン及びアトルバスタチンとリバーロキサバン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、リバーロキサバンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）リバーロキサバンの成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-Jr phase III 試験）を実施した。

小児の急性 VTE 患者 491 例（安全性解析対象例数）に対して、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスによる初期治療を 5 日以上受けた後、9 日以内に割り付けた本剤群又は対照群において、本剤群では非日本人成人に本剤 20mg [注)]（日本人成人に本剤 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の VTE に対する承認用法・用量と同一）が投与され[※1]、対照群では初期治療を継続投与又はビタミン K 拮抗薬（目標 PT-INR：2.5、範囲：非日本人 2.0～3.0、日本人 2.0～2.5）に切り替えて投与された[※2]。主要投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月とし、以降 3 ヵ月ごとに医師の判断により最長 12 ヵ月の投与が可能であった。また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では主要投与期間を 1 ヵ月とし、1 ヵ月ごとに医師の判断により最長 3 ヵ月まで投与が可能であった。主要投与期間における平均投与期間は、2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では本剤群 88.0 日、対照群 86.7 日、また 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では本剤群 29.8 日、対照群 29.5 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。

※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了 4 時間後、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了 12 時間後又は 1 日 1 回投与終了 24 時間後とし、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 24 時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。

※2：24 時間の間隔を空けた 2 回の測定で INR が 2.0 を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。

有効性主要評価項目の発現頻度（主要投与期間中）は、本剤群 1.2%、対照群 3.0%（HR：0.40、95%CI：0.11～1.41）であった（最大の解析対象集団）。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=335) | | 対照薬 (N=165) | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | 95%CI (%) | n (%) | 95%CI (%) |
| 有効性主要評価項目※1 | 4 (1.2) | 0.4-3.0 | 5 (3.0) | 1.2-6.6 |
| 有効性副次評価項目※2 | 5 (1.5) | 0.6-3.4 | 6 (3.6) | 1.6-7.6 |

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）

※1：再発性症候性 VTE の発現頻度

※2：「再発性症候性 VTE」又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群 3.0%、対照群 1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ 0%及び 1.2%であった[3)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=329) | | 対照薬 (N=162) | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | 95%CI (%) | n (%) | 95%CI (%) |
| 安全性主要評価項目※1 | 10 (3.0) | 1.6-5.5 | 3 (1.9) | 0.5-5.3 |
| 重大な出血 | 0 | | 2 (1.2) | |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 10 (3.0) | | 1 (0.6) | |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）

※1：「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

副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤が投与された小児の急性 VTE 患者 329 例中 90 例（27.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血 20 例（6.1%）、月経過多 20 例（6.1%）であった。ベースラ

イン時に月経のある患者における月経過多は 86 例中 20 例（23.3%）であった。

本試験では、日本人小児の急性 VTE 患者 6 例（本剤群 4 例（生後 0.6 ヵ月～4.2 歳、2.7～12.7kg）、対照群 2 例（生後 0.9 ヵ月～1.5 歳、3.0kg～8.7kg））が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性 VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認められなかった。また、本剤群 4 例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血 1 例のみであった。

なお、本試験では 1 歳未満で血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル値を超える患者、及び 1 歳以上で eGFR 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者を除外した（ただし、日本人小児患者で、1 歳以上 2 歳未満の場合は血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの、1 歳未満の場合は下表に示す血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル値を超えるものを除外基準とした）。［9.2.1 参照］

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

注）リバーロキサバンの成人における承認用法・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 15mg1 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、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[4)]。

### 18.2 抗血栓効果

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[4) -6)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン（Rivaroxaban）

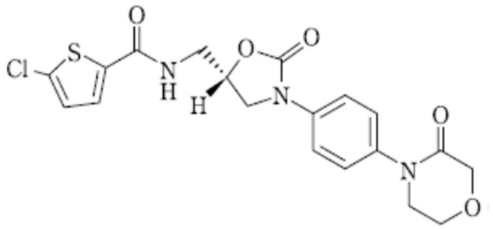
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 22. 包装

〈イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg〉
1 瓶
〈イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg〉
1 瓶

## 23. 主要文献


1）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
2）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
3）社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験
4）Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
5）Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
6）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先
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
電話 0120-106-398


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

## 1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 13
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 21
1.8.1.4　参考文献..... 46

## 1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

### 1.8.1.1.1　効能又は効果

| | | |
|---|---|---|
| **4. 効能又は効果（案）**<br>**申請時** | 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ |
| | ○ 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<br>○ 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制<br>○ 小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 | 小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 |
| **4. 効能又は効果（案）**<br>**審査過程での変更** | 成人<br>○ 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<br>○ 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<br>小児<br>○ 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 | 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 |

下線部：イグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の各 10mg 及び 15mg に係る今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

### 1.8.1.1.2　設定根拠

#### 1.8.1.1.2.1　疾患背景

参照項目：2.5.1

抗凝固療法は、リバーロキサバンの成人における既承認「効能又は効果」である「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（以下、SPAF）及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、DVT／PE-T）も含め、血栓塞栓性疾患の治療及び予防の根幹をなす。小児における静脈血栓塞栓症（以下、VTE）は、成人と同様に、生命を脅かし、その後遺症は患者の quality of life（QOL）にも影響を及ぼす可能性がある。特に、小児においては、特発性 VTE よりも続発性 VTE の発現率が高く、重症感染症、悪性腫瘍及び先天性心疾患の上に、脱水及び中心静脈カテーテル（以下、CVC）留置が加わって VTE を発症することが多い[1,2,3,4]。カテーテル関連血栓症（カテーテル関連 VTE）に関しては、小児の悪性腫瘍[5]等に対する治療において、水分及び栄養分の補給並びに投薬のために CVC 留置が行われることから、血栓症は重篤な疾患の治療の妨げとなる。

これらの背景から、リバーロキサバンに関して、小児 VTE の治療及び再発抑制に関する開発を行った。臨床開発においては、小児 VTE における危険因子及び発現部位は成人のものと異なるものの、静脈血栓形成の病態生理は類似しているとの前提に基づいて計画を立案し、小児では、実施可能性を考慮したデザインの臨床試験を実施することとした。成人深部静脈血栓症（DVT）及び

肺血栓塞栓症（PE）患者（以下、成人 DVT／PE 患者）の維持期における承認「用法及び用量」（国外：20mg 1 日 1 回投与、国内：15 mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が得られる用法・用量で、リバーロキサバンを小児 VTE 患者に投与した場合に、成人 DVT／PE 患者における第Ⅲ相試験と一貫した有効性及び安全性の成績を得ることができれば、小児 VTE 患者に対しても、成人 DVT／PE 患者と同様のベネフィットとリスクのバランスをリバーロキサバンに期待することは可能と考えた。以下に国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）の概略を示す。

### 1.8.1.1.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6.12

小児 VTE に関する国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）は、VTE の画像診断による確定診断を受けた生後 0 ヵ月～18 歳未満の患者で、VTE 発症後少なくとも 5 日間の非経口抗凝固薬による初期治療〔未分画ヘパリン（以下、UFH）、低分子量ヘパリン（以下、LMWH）又はフォンダパリヌクス（以下、FPX）〕を受けたものを対象として実施した。試験 14372 では、合計 500 例の VTE 患者をリバーロキサバン群及び対照群〔UFH、LMWH 及び FPX のいずれか、及びビタミン K 拮抗薬（以下、VKA）を用いる標準治療〕のいずれかに 2：1 で割付けた（リバーロキサバン群：335 例、対照群：165 例）。治験薬投与期間は、2 歳未満かつカテーテル関連 VTE の患者以外では、主要投与期間を 3 ヵ月とし、治験責任（分担）医師が 3 ヵ月ごとに投与継続を判断し、最長 12 ヵ月の治験薬投与を行った。一方、2 歳未満かつカテーテル関連 VTE の患者では、主要投与期間を 1 ヵ月とし、その後 1 ヵ月ごとに投与継続を判断し、最長 3 ヵ月の治験薬投与を行った。試験 14372 における 6 ヵ月未満の被験者は、受胎後 37 週齢以上、10 日間以上の経口／経鼻／胃管栄養、かつ体重 2,600g 以上であることとした。

試験 14372 では、VTE 発症後少なくとも 5 日間の非経口抗凝固薬による初期治療が行われた被験者のみを組入れたが、この理由としては、臨床試験の実施に際して、小児患者の治療に必要な高度の医療施設への搬送、試験参加への同意取得に時間を要すること、治験薬投与前にヘパリン等の非経口抗凝固薬投与が開始されてしまうことを考慮したことによる。実際に、小児 VTE の患者の多くは VTE 発症後は入院下にあること、確定診断に時間を要した場合の非経口抗凝固薬投与を可能とできることを考慮すると、この設定は、リバーロキサバンのような経口抗凝固薬の使用方法として適切と考えられた。

試験 14372 における被験者では、インデックスイベントに占める特発性（unprovoked）VTE の占める割合は 56／500 例（11.2%）であり、成人 DVT／PE を対象とした国内外第Ⅲ相試験におけるインデックスイベントの約 50%が特発性であったことと比較すると、小児では、誘因のある（provoked）VTE の占める割合が高かった。また、インデックスイベントに占めるカテーテル関連 VTE の割合が高く、その割合は年齢層 12～18 歳未満で 40／276 例（14.5%）、年齢層 6～12 歳未満で 24／101 例（23.8%）、年齢層 2～6 歳未満で 26／69 例（37.7%）、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満で 19／30 例（63.3%）、年齢層 0～6 ヵ月未満で 18／24 例（75.0%）と、年齢層が低くなるにつれて増加した（表 1.8.1- 1、2.5.4.3）。被験者の危険因子に占める CVC の割合は 127／500 例（25.4%）であり、その他のインデックスイベントの発現部位は、下肢 DVT（非 CVC 血栓症）が 128／500 例（25.6%）、肺塞栓症が 80／500 例（16.0%）、大脳静脈及び静脈洞血栓症（以下、CVST）が 117／500 例（23.4%）であった。

日本人被験者のインデックスイベントについては、試験 14372 の 6 例はすべて CVC 関連 VTE、第Ⅱ相の試験 14374 の 1 例は下肢 DVT であった。成人 DVT／PE 患者の国内疫学調査[6)]における CVC の割合〔364／3554 例（10.2%）〕と比較しても、CVC 留置を受けていた患者の占める割合は高い。

一方、成人 DVT 患者では下肢 DVT が 98%を占めること[7]、成人 DVT／PE 患者における国内疫学調査[6,8]において PE を有する症例は調査対象の 30%以上であったことを考慮すると、小児 VTE と成人 DVT／PE の間で、発現部位の分布の違いが窺われる。

表 1.8.1- 1　年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、FAS）

| Type | Full Analysis Set Location | Total Riva. | Total Comp. | 12 to < 18 years Riva. | 12 to < 18 years Comp. | 6 to < 12 years Riva. | 6 to < 12 years Comp. | 2 to < 6 years Riva. | 2 to < 6 years Comp. | 0.5 to < 2 years Riva. | 0.5 to < 2 years Comp. | Birth to < 0.5 year Riva. | Birth to < 0.5 year Comp. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All | Any | 335 (100.0%) | 165 (100.0%) | 184 (100.0%) | 92 (100.0%) | 67 (100.0%) | 34 (100.0%) | 47 (100.0%) | 22 (100.0%) | 21 (100.0%) | 9 (100.0%) | 16 (100.0%) | 8 (100.0%) |
| | Lower extremity | 112 (33.4%) | 53 (32.1%) | 77 (41.8%) | 31 (33.7%) | 11 (16.4%) | 8 (23.5%) | 9 (19.1%) | 5 (22.7%) | 8 (38.1%) | 4 (44.4%) | 7 (43.8%) | 5 (62.5%) |
| | Caval vein | 3 ( 0.9%) | 1 ( 0.6%) | 2 ( 1.1%) | 0 | 1 ( 1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5%) |
| | Portal vein | 5 ( 1.5%) | 1 ( 0.6%) | 1 ( 0.5%) | 0 | 2 ( 3.0%) | 1 ( 2.9%) | 1 (2.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 |
| | Renal vein | 4 ( 1.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (18.8%) | 0 |
| | Right side of the heart | 9 ( 2.7%) | 5 ( 3.0%) | 3 ( 1.6%) | 2 ( 2.2%) | 3 ( 4.5%) | 2 ( 5.9%) | 2 ( 4.3%) | 1 ( 4.5%) | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 |
| | Lung | 49 (14.6%) | 31 (18.8%) | 46 (25.0%) | 29 (31.5%) | 3 ( 4.5%) | 0 | 0 | 2 ( 9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Upper extremity | 38 (11.3%) | 20 (12.1%) | 27 (14.7%) | 15 (16.3%) | 7 (10.4%) | 4 (11.8%) | 4 ( 8.5%) | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 |
| | Jugular vein | 41 (12.2%) | 11 ( 6.7%) | 12 ( 6.5%) | 6 ( 6.5%) | 8 (11.9%) | 2 ( 5.9%) | 8 (17.0%) | 2 ( 9.1%) | 9 (42.9%) | 0 | 4 (25.0%) | 1 (12.5%) |
| | Cerebral vein and sinus | 74 (22.1%) | 43 (26.1%) | 16 ( 8.7%) | 9 ( 9.8%) | 31 (46.3%) | 7 (50.0%) | 23 (48.9%) | 12 (54.5%) | 4 (19.0%) | 4 (44.4%) | 0 | 1 (12.5%) |
| CVST* | Cerebral vein and sinus | 74 (100.0%) | 43 (100.0%) | 16 (100.0%) | 9 (100.0%) | 31 (100.0%) | 17 (100.0%) | 23 (100.0%) | 12 (100.0%) | 4 (100.0%) | 4 (100.0%) | 0 (100.0%) | 1 (100.0%) |
| Non-CVC-VTE excluding CVST | Any | 171 (100.0%) | 85 (100.0%) | 139 (100.0%) | 72 (100.0%) | 20 (100.0%) | 9 (100.0%) | 5 (100.0%) | 3 (100.0%) | 2 (100.0%) | 1 (100.0%) | 5 (100.0%) | 0 |
| | Lower extremity | 90 (52.6%) | 38 (44.7%) | 76 (54.7%) | 31 (43.1%) | 9 (45.0%) | 6 (66.7%) | 3 (60.0%) | 1 (33.3%) | 1 (50.0%) | 0 | 1 (20.0%) | 0 |
| | Caval vein | 2 ( 1.2%) | 0 | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Portal vein | 4 ( 2.3%) | 1 ( 1.2%) | 1 ( 0.7%) | 0 | 1 ( 5.0%) | 1 (11.1%) | 1 (20.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0%) | 0 |
| | Renal vein | 4 ( 2.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (60.0%) | 0 |
| | Right side of the heart | 2 ( 1.2%) | 1 ( 1.2%) | 1 ( 0.7%) | 1 ( 1.4%) | 1 ( 5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Lung | 49 (28.7%) | 31 (36.5%) | 46 (33.1%) | 29 (40.3%) | 3 (15.0%) | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Upper extremity | 11 ( 6.4%) | 12 (14.1%) | 9 ( 6.5%) | 9 (12.5%) | 2 (10.0%) | 2 (22.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 0 |
| | Jugular vein | 9 ( 5.3%) | 2 ( 2.4%) | 5 ( 3.6%) | 2 ( 2.8%) | 2 (10.0%) | 0 | 1 (20.0%) | 0 | 1 (50.0%) | 0 | 0 | 0 |

**表 1.8.1- 1　年齢層別のインデックスイベントの発現部位の内訳（試験 14372、FAS）（続き）**

| Type | Full Analysis Set<br>Location | Total<br>Riva. | <br>Comp. | 12 to < 18 years<br>Riva. | <br>Comp. | 6 to < 12 years<br>Riva. | <br>Comp. | 2 to < 6 years<br>Riva. | <br>Comp. | 0.5 to < 2 years<br>Riva. | <br>Comp. | Birth to < 0.5 year<br>Riva. | <br>Comp. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CVC-VTE | Any | 90<br>(100.0%) | 37<br>(100.0%) | 29 (100.0%) | 11<br>(100.0%) | 16<br>(100.0%) | 8 (100.0%) | 19<br>(100.0%) | 7 (100.0%) | 15<br>(100.0%) | 4<br>(100.0%) | 11<br>(100.0%) | 7 (100.0%) |
| | Lower extremity | 22 (24.4%) | 15 (40.5%) | 1 ( 3.4%) | 0 | 2 (12.5%) | 2 (25.0%) | 6 (31.6%) | 4 (57.1%) | 7 (46.7%) | 4 (100.0%) | 6 (54.5%) | 5 (71.4%) |
| | Caval vein | 1 ( 1.1%) | 1 ( 2.7%) | 1 ( 3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) |
| | Portal vein | 1 ( 1.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Renal vein | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Right side of the heart | 7 ( 7.8%) | 4 (10.8%) | 2 ( 6.9%) | 1 (9.1%) | 2 (12.5%) | 2 (25.0%) | 2 (10.5%) | 1 (14.3%) | 0 | 0 | 1 (9.1%) | 0 |
| | Lung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Upper extremity | 27 (30.0%) | 8 (21.6%) | 18 (62.1%) | 6 (54.5%) | 5 (31.3%) | 2 (25.0%) | 4 (21.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Jugular vein | 32 (35.6%) | 9 (24.3%) | 7 (24.1%) | 4 (36.4%) | 6 (37.5%) | 2 (25.0%) | 7 (36.8%) | 2 (28.6%) | 8 (53.3%) | 0 | 4 (36.4%) | 1 (14.3%) |

Comp. = comperater, CVC-VTE = catheter-related venous thromboembolism, CVST = cerebral vein and sinus thrombosis, Riva = Rivaroxaban
*All children with CVST had their clot not in relation to the use of catheters.
Source: 5.3.5.1.3 PH 40166/Table 14.1.6/14, 14.1.6/17, 14.1.6/24

試験 14372 における有効性主要評価項目である再発性症候性 VTE は、主要投与期間において、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、対照群で 5／165 例（3.0%）に認められ、対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比（以下、HR）は 0.40〔両側 95%信頼区間（以下、両側 95%CI）：0.11～1.41〕であった。インデックスイベントのカテゴリー別に、有効性主要評価項目の発現をみたところ、リバーロキサバン群ではすべて非カテーテル関連 VTE（CVST を除く）の被験者に認められ〔4／171 例（2.3%）〕、対照群では非カテーテル関連 VTE の被験者 4／85 例（4.7%）、CVST を有する被験者 1／43 例（2.3%）で認められた〔表 1.8.1-2、最大の解析対象集団（以下、FAS）〕。

**表 1.8.1- 2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における再発性症候性 VTE の発現割合（主要投与期間）（FAS）**

| | | Rivaroxaban | | Comparator | |
|---|---|---|---|---|---|
| Index event | Location | Incidence | 両側 95% CI | Incidence | 両側 95% CI |
| Any | Any | 1.2% (4/ 335) | 0.4 - 3.0% | 3.0% (5/ 165) | 1.2 - 6.6% |
| | lower extremity | 1.8% (2/ 112) | | 5.7% (3/ 53) | |
| | lung | 2.0% (1/ 49) | | 3.2% (1/ 31) | |
| | upper extremity* | 2.6% (1/ 38) | | 0.0% (0/ 20) | |
| | CVST | 0.0% (0/ 74) | | 2.3% (1/ 43) | |
| CVST | Any | 0.0% (0/ 74) | 0.0 - 4.8% | 2.3% (1/ 43) | 0.1 - 11.8% |
| CVC-VTE | Any | 0.0% (0/ 90) | 0.0 - 3.9% | 0.0% (0/ 37) | 0.0 - 8.3% |
| Non-CVC-VTE | Any | 2.3% (4/ 171) | 0.8 - 5.6% | 4.7% (4/ 85) | 1.6 - 11.2% |
| (excluding CVST) | lower extremity | 2.2% (2/ 90) | | 7.9% (3/ 38) | |
| | lung | 2.0% (1/ 49) | | 3.2% (1/ 31) | |
| | upper extremity | 9.1% (1/ 11) | | 0.0% (0/ 12) | |

CI = confidence interval; CVC = central venous catheter; CVST = cerebral vein and sinus thrombosis; FAS = full analysis set; VTE = =venous thromboembolism
Incidence = number of subjects having the event in the time window / number at risk
number at risk = number of subjects in reference population
*Upper extremity venous thrombosis includes axillary and subclavian vein thrombosis.
Source: 5.3.5.1.3 PH-40166/Table 14.2.1/1

リバーロキサバン群での再発性症候性 VTE を発現した 4 例は、すべて 12～18 歳未満であり〔4／184 例（2.2%）〕、体重 50kg 以上であった（発現部位：下肢 2 例、肺 1 例、上肢 1 例〕。剤形別にみると、ドライシロップでは 1／204 例（0.5%）、フィルムコーティング錠（以下、錠剤）では 3／125 例（2.4%）であった。一方、対照群で再発性症候性 VTE を発現した 5 例の内訳は、12～18 歳未満で 3／92 例(3.3%、すべて下肢、体重は 55～95kg)、6～12 歳未満で 1／34 例(2.9%、CVST、体重 23kg）、2～6 歳未満で 1／22 例（4.5%、肺に発現、体重 15.5kg）であった（FAS）。

延長投与期間に再発性症候性 VTE を発現した被験者は、両群とも 12～18 歳未満でインデックスイベントが非カテーテル関連 VTE の患者であり、リバーロキサバン群では Extension 2（投与開始後 6～9 ヵ月）に 1／38 例（2.6%）、対照群では Extension 1（投与開始後 3～6 ヵ月）に 1／46 例（2.2%）、Extension 2 に 1／19 例（5.3%）に再発性症候性 VTE が認められた（FAS）。

有効性副次的評価項目である再発性症候性 VTE 又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントは、主要投与期間において、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%）、対照群で 6／165 例（3.6%）に認められた〔オッズ比：0.41（両側 95%CI：0.12～1.36）〕。再発性症候性 VTE 又は画像検査上の「血栓像の悪化」についても、年齢層、体重、リバーロキサバンの剤形とのイベント発現の間に明らかな関連性は認められなかった（FAS）。

更に、主要投与期間終了時の血栓像の画像が得られた被験者において、中央独立判定委員会（CIAC）が画像検査上の血栓像をベースラインのインデックスイベントと比較し、正常化（Normalized）、改善（Improved）、変化なし（No relevant change）、悪化（Asymptomatic deterioration）又は評価不能（Not assessable）又は不明（Uncertain）の判定を行った。リバーロキサバン群で対照群に比べて数値的に高い割合で血栓像の改善が認められた（Van Elteren 検定：p=0.0120）。血栓像の正常化は、リバーロキサバン群で 128／335 例（38.2%）、対照群で 43／165 例（26.1%）に認められた〔オッズ比は 1.70（両側 95% CI：1.11～2.58）、比例オッズモデルにおける推定オッズ比： 1.57（両側 95%CI：1.12～2.22）〕。血栓像の改善又は正常化に関するリバーロキサバン群の結果が対照薬と比較して良好であることが示唆された。

安全性に関しては、全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）における治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）の発現割合はリバーロキサバン群で 286／329 例（86.9%）、対照群で 128／162 例（79.0%）、TEAE の転帰（回復、軽快及び未回復の各割合）はリバーロキサバン群で 53.8%、10.3%及び 21.6%、対照群で 42.0%、9.3%及び 25.9%であり、死亡に至った TEAE はリバーロキサバン群に 2 例認められたが、いずれも進行がんによるものであった。治験責任（分担）医師により治験薬投与との関連があると判断された TEAE は、リバーロキサバン群 98 例（29.8%）及び対照群 30 例（18.5%）に認められた。重篤な TEAE はリバーロキサバン群 79 例（24.0%）及び対照群 35 例（21.6%）に認められ、そのうち治験薬との関連があるとされたものは、リバーロキサバン群で 7 例（2.1%）、対照群で 3 例（1.9%）であった。治験薬投与中止に至った TEAE は、リバーロキサバン群 15 例（4.6%）及び対照群 3 例（1.9%）に認められ、そのうち重篤な TEAE による治験薬投与中止はリバーロキサバン群で 10 例（3.0%）、対照群で 1 例（0.6%）であった。各年齢層におけるリバーロキサバン群の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった〔安全性解析対象集団（以下、SAF）〕。

出血事象については、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」の主要投与期間における発現割合は、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 3／162 例（1.9%）であった〔HR：1.58（両側 95%CI：0.51～6.27）〕。「重大な出血事象」はリバーロキサバン群で認められず、対照群で 2 例（1.2%）に認められた。安全性主要評価項目の発現割合を年齢層別にみると、リバーロキサバン群では、年齢層 12～18 歳未満では3／180 例(1.7%)、6～12 歳未満では2／67 例(3.0%)、2～6 歳未満では3／46 例(6.5%)、0 ヵ月～2 歳未満では 2／36 例（5.6%）であり、年齢層による発現状況の明らかな違いは認められなかった（SAF、表 1.8.1-3、2.5.5.2）。なお、延長投与期間においては、「重大な出血事象」は両群で認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」がリバーロキサバン群で治療開始後 3～6 ヵ月（Extension 1）に 1 例、治療開始後 6～9 ヵ月（Extension 2）に 2 例、対照群で Extension 2 に 1 例に認められた。

**表 1.8.1- 3　国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における安全性主要評価項目の発現割合（SAF、主要投与期間）**

| Age group | Rivaroxaban | | Comparator | |
|---|---|---|---|---|
| | Incidence | 95% CI | Incidence | 95% CI |
| 12 to <18 years | 1.7% (3/180) | 0.5% - 4.7% | 2.2% (2/89) | 0.4% - 7.3% |
| 6 to <12 years | 3.0% (2/67) | 0.5% - 9.6% | 0.0% (0/34) | 0.0% - 9.0% |
| 2 to <6 years | 6.5% (3/46) | 1.8% - 17.7% | 0.0% (0/22) | 0.0% - 13.9% |
| Birth to <2 years | 5.6% (2/36) | 1.0% - 18.6% | 5.9% (1/17) | 0.3% - 27.8% |

Principal safety outcome = Composite of (i) treatment-emergent major bleeding and (ii) clinically

relevant non-major bleeding
Source: Report PH-40166, Table 14.3.2.3/58

総合有用性評価指標（net clinical benefit）として、主要投与期間における再発性症候性 VTE 又は「重大な出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を評価したところ、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、対照群で 7／165 例（4.2%）であり〔HR：0.30（両側 95%CI：0.08～0.93）〕、この指標においてはリバーロキサバンの方が対照薬よりも数値的に良好なベネフィットとリスクのバランスを有することが示唆された（FAS、主要投与期間）。

試験 14372 には、6 例の日本人被験者が割付けられ、その内訳はリバーロキサバン群 4 例、対照群 2 例であり、6 例中リバーロキサバン群の 3 例及び対照群の 2 例が 2 歳未満、リバーロキサバン群の残る 1 例が 4 歳、インデックスイベントは 6 例ともカテーテル関連 VTE であった。これらの日本人被験者において、再発性症候性 VTE 及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。主要投与期間終了時の血栓像の画像評価において、血栓像の正常化及び改善が、リバーロキサバン群で 1／4 例及び 2／4 例に認められたが、対照群ではいずれも認められなかった。出血事象については、安全性主要評価項目の発現は認められず、「軽微な出血（CIAC 判定）」がリバーロキサバン群の 2 例に認められた（出血部位：消化管、口腔内）。

以上のとおり、試験 14372 において、多様な VTE を有する生後 0 ヵ月～18 歳未満の患者 500 例を対象に、VTE の治療及び再発抑制に関して、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンの有効性及び安全性を、標準治療を対照薬としてと比較検討した。年齢層、体重及びリバーロキサバンの剤形、並びに小児 VTE の多様な血栓発現部位によらず、標準治療と同様の有効性が示唆された。また、安全性に関して標準治療との明らかな違いは認められなかった。

### 1.8.1.1.2.3 成人データとの比較

参照項目：2.5.6

上述のとおり、試験 14372 において、小児 VTE 患者を対象に、VTE の治療及び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を標準治療と比較検討した結果、良好なプロファイルが示唆された。VTE 発症後の初期治療に関して、試験 14372 では 5 日間以上の非経口抗凝固薬投与を受けた患者を組入れた一方で、成人 DVT／PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験では、無作為割付け前の抗凝固薬投与は 48 時間までに限られ、割付け後リバーロキサバン単剤療法が行われていた（国外：15mg 1 日 2 回 21 日間投与後 20mg 1 日 1 回投与、国内：15mg 1 日 2 回 21 日間投与後 15mg 1 日 1 回投与）。試験 14372 の主要成績を、成人 DVT／PE の国外第Ⅲ相試験（試験 11702）と比較した（表 1.8.1- 4）。

成人の国外第Ⅲ相試験では、主要評価項目において対照群に対するリバーロキサバン群の非劣性マージンの上限は 1.75 に設定されていた。この非劣性マージンを参照し、小児データを考察した場合、小児データでの HR の両側 95%CI の上限 1.41 は、成人で設定された非劣性マージン（1.75）を下回り、小児 VTE に対するリバーロキサバン投与の有効性は標準治療と比べて劣らない水準にあると考えられる。また、再発性症候性 VTE の累積発現頻度は、小児と成人で同じ傾向であった。

リバーロキサバン群と対照群で、「重大な出血」の発現割合は、成人では 0.7%と 1.2%、小児では 0.0%及び 1.2%であった。また、「再発性症候性 VTE」と「重大な出血」の複合エンドポイントである総合有用性評価指標（Net clinical benefit）の発現割合は、成人では 2.4%と 3.2%、

小児では1.2%及び4.2%であり、いずれの指標においても、リバーロキサバン群の発現割合の方が低かった。

**表 1.8.1- 4 小児 VTE 患者及び成人 DVT／PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験の主要成績**

Data sources Adults: EINSTEIN-DVT/PE Study 11702
Children: EINSTEIN-Jr. Study 14372

| | Rivaroxaban | | | Standard anticoagulation | | | Absolute risk difference * | | Hazard ratio | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n/N | % | 95% CI | n/N | % | 95% CI | | 95% CI | | 95% CI |
| **Recurrent VTE** | | | | | | | | | | |
| Adults (ITT) | 69/4150 | 1.7% | 1.3% to 2.1% | 82/4131 | 2.0% | 1.6% to 2.5% | -0.3 | -0.9 to 0.3 | 0.82 | 0.60 to 1.13 |
| Children (FAS) | 4/335 | 1.2% | 0.4% to 3.0% | 5/165 | 3.0% | 1.2% to 6.6% | -1.8 | -0.6 to 6.0 | 0.40 | 0.11 to 1.41 |
| **Major bleeding** | | | | | | | | | | |
| Adults (SAF) | 28/4130 | 0.7% | 0.5% to 1.0% | 49/4116 | 1.2% | 0.9% to 1.6% | -0.5 | -0.9 to -0.1 | 0.55 | 0.35 to 0.88 |
| Children (SAF) | 0/329 | 0.0% | 0.0% to 1.1% | 2/162 | 1.2% | 0.2% to 4.3% | -1.2 | -4.6 to -0.1 | - | |
| **Net clinical benefit** (composite of recurrent VTE and major bleeding) | | | | | | | | | | |
| Adults (ITT) | 100/4150 | 2.4% | 2.0% to 2.9% | 131/4131 | 3.2% | 2.7% to 3.8% | -0.8 | -1.5 to -0.1 | 0.74 | 0.57 to 0.96 |
| Children (FAS) | 4/335 | 1.2% | 0.4% to 3.0% | 7/165 | 4.2% | 2.0% to 8.4% | -3.0 | -7.5 to -0.3 | 0.30 | 0.08 to 0.93 |
| **Mortality** | | | | | | | | | | |
| Adults (ITT) | 53/4150 | 1.3% | 1.0% to 1.7% | 61/4131 | 1.5% | 1.1% to 1.9% | -0.2 | -0.7 to 0.3 | 0.81 | 0.56 to 1.17 |
| Children (FAS) | 1/335 | 0.3% | 0.0% to 1.6% | 0/165 | 0.0% | 0.0% to 2.1% | 0.3 | -2.0 to 1.7 | - | |

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; ITT = intent to treat; SAF = safety analysis set; VTE = venous thromboembolism

* Mantel-Haenszel weighted absolute risk difference

Note: ITT and FAS were both defined as all randomized subjects.

Source Adults: Module 5.3.5.3, PH-40746, Tables 14.1/1; 14.1/2; 14.1/3; 14.2/1
Children: Module 5.3.5.1, PH-40166, Tables 14.2.1/1; 14.2.1/61; 14.2.1/76, 14.2.1/78, 14.3.2.3/94, 14.3.2.4/3

### 1.8.1.1.2.4 考察

リバーロキサバンの用法・用量に違いはあるものの、小児 VTE の治療及び再発抑制においてリバーロキサバンに認められた有効性及び安全性は、成人 DVT／PE 患者で認められたものと、VTE 及び「重大な出血事象」の発現割合、標準治療との相対的有効性及び安全性の観点で一貫している。したがって、成人 DVT／PE の国外大規模第Ⅲ相試験（試験 11702）の強固なデータに基づいて確立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プロファイルは、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンによる小児 VTE の治療及び再発抑制においても期待できると考えられる。試験 14372 におけるリバーロキサバンの有効性に関して、被験者の年齢、体重、リバーロキサバンの投与剤形及び発現部位による差異は認められなかった。安全性に関しても、標準治療との間に明らかな違いは認められなかった。

以上のことから、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者で得られた臨床試験成績に基づき、小児 VTE 患者に対するリバーロキサバンによる抗凝固療法について、承認申請を行うことは妥当と判断した。小児における VTE の発現部位が異なることに加え、リバーロキサバンの「用法及び用量」が成人 DVT／PE と異なることから、成人適応の「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及

び再発抑制」（DVT／PE-T）とは異なる「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を申請効能・効果とした（申請時）。しかしながら、静脈血栓塞栓形成による血流障害を引き起こす病態は成人と小児で同様であり、疾患概念が異なるとまでは考えられないこと、その一方で成人の VTE のほとんどが DVT 及び PE であることを踏まえ、効能・効果の表示を 1.8.1.1.1 のように変更した。

承認申請にあたり、試験 14372 では、5 日以上の非経口凝固療法を受けた患者を対象としたため、「5. 効能又は効果に関連する注意」に「本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。」を設定し、注意喚起する。

また、試験 14372 では、生後 0 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者から、受胎後 37 週未満、体重 2.6kg 未満、並びに経口、経鼻又は胃管による栄養の期間が 10 日未満のいずれかに該当する患者を除外したため、これら患者におけるリバーロキサバンの有効性及び安全性に関する成績は得られていない。したがって、これら患者における有効性及び安全性が確立されていないことを注意喚起する。

### 1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

| 5. 効能又は効果に関連する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。<br>5.2 小児では、本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。 | 5.1 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。 | 錠、細粒分包、OD 錠<br>既承認「効能又は効果」に対する注意については変更なし。<br>小児 VTE に対する注意は、国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）の被験者選択基準に準じて設定した。<br><br>錠、細粒分包及び OD 錠の 5.2 及びドライシロップの 5.1：<br>試験 14372 は、少なくとも 5 日間の非経口凝固療法を受けた患者を対象とした試験であり、成人 DVT／PE 患者に対する適応のようにリバーロキサバン単剤療法を検討していないため、剤形によらない注意喚起として、VTE 発症後急性期の初期治療として非経口抗凝固薬を用いる適切な治療を行うことを促 |

| 5. 効能又は効果に関連する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。 | 5.2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。 | すこととした。<br>錠、細粒分包及び OD 錠の 5.3 及びドライシロップの 5.2：<br>下大静脈フィルターの留置は、試験 14372 の治験実施計画書で制限されていなかったものの、検討された症例数は限られていたため、小児 VTE 患者にも成人 DVT/PE 患者と同様の注意喚起を設定した。 |

### 1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

#### 1.8.1.2.1　用法及び用量

<table>
<tr><td>6. 用法及び用量（案）<br>申請時</td><td>錠、細粒分包、OD 錠</td><td>ドライシロップ</td></tr>
<tr><td></td><td>〈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〉<br>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。<br>〈深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>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。<br><u>〈小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉</u><br><u>通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</u></td><td>通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回食後に経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="3">1 回量<br>（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）</td><td rowspan="2">1 日用量</td></tr>
<tr><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 3 回</td></tr>
<tr><td>2.6kg 以上 3kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg 以上 4kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg 以上 5kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg 以上 7kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 9kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
<tr><td>9kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

下線部：イグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の各 10mg 及び 15mg に係る今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

<table>
<tr><td>6. 用法及び用量（案）<br>審査過程での変更</td><td>錠、細粒分包、OD 錠</td><td>ドライシロップ</td></tr>
<tr><td></td><td>〈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〉<br>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。<br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>成人<br>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。<br>小児<br>通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</td><td>通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。
<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="3">1 回量<br>（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）</td><td rowspan="2">1 日用量</td></tr>
<tr><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 3 回</td></tr>
<tr><td>2.6kg 以上 3kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg 以上 4kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg 以上 5kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg 以上 7kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 9kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
<tr><td>9kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

下線部：イグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の各 10mg 及び 15mg に係る今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所

### 1.8.1.2.2　設定根拠

小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）では、成人 DVT／PE 患者で有効性及び安全性が確立された用法・用量（非日本人で 20mg 1 日 1 回投与、日本人で 15mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンが検討

された[a)]。試験 14372 の検討用法・用量は、生理学的薬物速度論（以下、PBPK）モデルに基づく曝露量の予測値に基づき設定した開発初期の用法・用量に対し、第Ⅰ相～第Ⅱ相試験で得られた薬物動態（以下、PK）／薬力学（以下、PD）成績に基づき確認及び修正を逐次繰り返し最終的に設定された。また、別途、日本人小児の PBPK モデルを構築し、日本人小児 VTE 患者の曝露量を予測したところ、体重 50kg までの日本人小児では体重で調整した非日本人小児と同じ用量、体重 50kg 以上の小児では日本人成人 DVT／PE 患者の用量である 1 日 1 回 15mg が適切であると示唆された。

試験 14372 では、リバーロキサバンの有効性及び安全性に関して、被験者の年齢、体重、リバーロキサバンの投与剤形、及び多様な小児 VTE の発現部位による差異は認められず、体重で調整した用法・用量によるリバーロキサバン投与について、標準治療と比較した場合の良好なベネフィットとリスクのプロファイルが示された。再発性症候性 VTE 及び「重大な出血事象」、並びに総合有用性評価指標（再発性症候性 VTE 又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）の発現割合、リバーロキサバンの標準治療に対する HR に関して、成人 DVT／PE 患者を対象とした国外大規模第Ⅲ相試験（試験 11702）と一貫した成績であった。したがって、小児 VTE 患者に対して体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与することにより、成人 DVT／PE 患者に対するリバーロキサバン療法と同様の良好なベネフィットとリスクのバランスが期待できる。

### 1.8.1.2.2.1　薬物動態（PK）

参照項目：2.5.3、2.7.2.2、2.7.6.12

試験 14372 では、リバーロキサバン群 335 例中 316 例を薬物動態解析対象集団として、PK の評価を行った。母集団 PK モデルに基づく、リバーロキサバンの PK パラメータ〔AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$〕を、急性症候性 DVT を有する 45 歳以下の非日本人成人 DVT 患者（成人の参照集団、VTE sim）におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時の PK パラメータと比較した。小児被験者における AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値は、リバーロキサバンの剤形や投与方法、年齢層及び体重によらず、概ね成人の曝露量の範囲内であった。各曝露量パラメータでみられた傾向を以下に示す。

- AUC（0-24）$_{ss}$：いずれも成人の曝露量の個別値の範囲内であった。体重 7kg 未満の被験者においては、成人の参照集団の曝露量の下位約 30%から成る部分集団の値を目標としていたため、ほとんどの個別値が成人の参照集団の中央値を下回っており、成人の 5 パーセンタイル値を下回る値もみられた。

- $C_{max,ss}$：小児被験者のリバーロキサバン 1 日 1 回投与による曝露量は成人の曝露量の中央値付近に分布していたが、1 日 2 回投与の曝露量のほとんどは成人の範囲の下方に分布し、1 日 3 回投与の曝露量は成人の範囲の下方に分布し、特に 7kg 未満の被験者の曝露量の大部分は成人の曝露量の 5 パーセンタイル値付近に分布する傾向が示された。しかしながら、これらはいずれも成人の曝露量の個別値の範囲内であった。

---

a) 小児 VTE 患者の曝露量に対する比較対象とした成人データは、非日本人成人 DVT 患者（18～45 歳、N＝203）を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）の結果に基づくシミュレーション（VTE sim）である。また、成人 DVT／PE 患者の維持期における用法・用量でリバーロキサバンを投与した場合の日本人と非日本人の曝露量の比較は、国内第Ⅲ相試験（DVT：試験 14568、PE：試験 15960）のデータと非日本人成人 DVT 患者（18～94 歳、N＝870）の結果を用いて実施した〔成人 DVT／PE-T 効能追加承認時（2015 年 9 月）申請資料（CTD-成人 DVT／PE） 2.7.2.3.3.1〕

- $C_{trough,ss}$：個別値は概ね成人の曝露量の中央値付近に分布していたが、1 日 1 回投与時と比較して 1 日 2 回投与又は 1 日 3 回投与時の曝露量がわずかに高い傾向がみられた。

日本人被験者については、試験 14372 では年齢層 2～6 歳未満の 1 例〔ベースライン時（以下、同様）4 歳、12.7kg〕、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の 2 例（いずれも 1 歳未満、約 6kg）及び 0 ヵ月～6 ヵ月未満の 1 例（生後 0.6 ヵ月、2.7kg）から PK データが得られている（2.7.3.6）。年齢層 2～6 歳未満の 1 例の $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$ は成人の 曝露量の中央値付近に分布していた。年齢層 0 ヵ月～2 歳未満の 3 例における $AUC(0-24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は成人の曝露量の 5 パーセンタイル値付近であったが、いずれも成人の曝露量の個別値の範囲内であった。人種に関わらず 7kg 未満の被験者の $AUC(0-24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の大部分は成人の曝露量の 5 パーセンタイル値付近に分布する傾向が示されていたため、同様の傾向であると考えられた。一方、$C_{trough,ss}$ については成人の中央値付近に分布していた。

したがって、試験 14372 における $AUC(0-24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ から、日本人及び非日本人に関わらず、本試験で用いた体重で調整した用法・用量で小児被験者にリバーロキサバンを投与したとき、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時（日本人 DVT／PE 患者では 15mg 1 日 1 回投与時）と同程度の曝露量が得られることが示された。また、日本人と非日本人間で PK に大きな差は認められなかった。また、日本人小児では 5～18 歳未満の被験者は組入れられなかった（日本人被験者の最高年齢：4 歳及びその被験者のベースライン時の体重：12.7kg）ものの、PBPK モデルによる予測に基づき成長の飽和状態となる 50kg 以上の小児を除いては日本人及び非日本人小児に対する体重で調整したリバーロキサバンの用量は同様に扱えると考えられたこと、並びに小児の臨床試験成績に基づき人種間で各体重カテゴリーの小児の曝露量に差は認められなかったことから、この年齢（体重）範囲における非日本人小児のデータに基づき示された用法・用量の妥当性は、日本人小児に対しても適用可能であると考えられる。

### 1.8.1.2.2.2　薬力学（PD）

参照項目：2.7.2.2、2.7.6.12

試験 14372 では、リバーロキサバン群 335 例中 313 例を薬力学解析対象集団として、プロトロンビン時間（以下、PT）、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性を評価した。少数点採血法の採用下で、個々の被験者の採血時点が事前に規定した許容範囲内で均等に分布するとは考えられなかったことから、薬力学パラメータの真の $E_{max}$ は評価できなかった。しかしながら、全体として、年齢層、リバーロキサバンの投与方法（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）による PT 及び aPTT の延長における差異は認められなかった。また、体重別の評価（12kg 超、6kg 超～12kg 以下、6kg 以下）においても、体重による PT 及び aPTT の延長における差異は認められなかった。小児における PT 及び aPTT の個別値は、すべての年齢層においてほとんどのデータがリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時の非日本人成人 DVT 患者でみられた範囲内であった。日本人被験者における PT 及び aPTT の延長（個別値）は、すべて非日本人成人 DVT 患者の参照集団の範囲内であった。したがって、小児の PT 及び aPTT の変化と血漿中リバーロキサバン濃度との関係は、非日本人成人 DVT 患者でみられた結果と同様であり、1 日投与回数（1 日 1～3 回投与）及び剤形（錠剤又はドライシロップ）による差異は認められず、日本人と非日本人間で小児の血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化との関係に大きな差は認められなかった。

### 1.8.1.2.2.2.1　曝露-反応関係

参照項目：2.7.2.3.7

試験 14372 で行われた血栓像の評価において、AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の分布と血栓像の正常化、改善、変化なし又は悪化との関連は認められず、血栓像の悪化を示した被験者において、リバーロキサバンの曝露量が成人の参照集団での曝露量範囲の下限に集中する傾向も認められなかった。リバーロキサバン群で再発性症候性 VTE を発現した 4 例の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は成人の曝露量の範囲内であった。

出血事象を発現した被験者の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、出血事象を発現しなかった被験者の曝露量と同様であった。出血事象を発現した小児被験者の薬物動態パラメータの個別値は成人の曝露量の範囲内であり、出血事象を発現した小児被験者のリバーロキサバンの曝露量が成人での曝露量範囲の上限に集中する傾向は認められなかった。

有害事象を発現した被験者の AUC（0-24）$_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、有害事象を発現しなかった被験者の曝露量と同様であり、有害事象を発現した小児被験者のリバーロキサバンの曝露量が成人での曝露量範囲の上限に集中する傾向は認められなかった。有害事象の重症度とリバーロキサバンの曝露量との関連も認められなかった。

以上のことから、有効性イベントを発現した被験者で曝露量が低くなる、あるいは、出血事象又は有害事象を発現した被験者で曝露量が高くなる傾向は示唆されなかった。なお、日本人小児患者では、曝露量は非日本人小児患者と同程度であり、再発性症候性 VTE は認められず、出血事象も 2 例で「軽微な出血（CIAC 判定）」（直腸出血、口腔内出血）が認められたのみであった。また、曝露―反応関係においても全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

### 1.8.1.2.2.3　考察

以上のとおり、国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時（日本人成人 DVT／PE 患者では 15mg 1 日 1 回投与時）と同程度の曝露量が得られるように、体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者に対して投与した場合、成人でのリバーロキサバンによる DVT／PE の治療及び再発抑制と同様のベネフィットとリスクが期待できることが示され、PK／PD の観点からも予測された範囲の結果が得られた。試験 14372 で設定した用法・用量（投与量表：1.8.1.2.1）の妥当性が示されたことから、投与量表に示すリバーロキサバン投与を、申請「用法及び用量」として設定する。

また、試験 14372 では、リバーロキサバンを食事と共に投与していた（体重 30kg 以上：朝食中又は朝食後 2 時間以内に 1 日 1 回、12kg～30kg 未満：朝夕の食事中又は各食後 1 時間以内に 1 日 2 回、2.6kg 以上 12kg 未満：朝昼夕の食事中又は食後 30 分以内）。本薬の投与においては、空腹時を避けて投与することが重要である。低年齢の小児（特にイグザレルトドライシロップ小児用が 1 日 3 回投与される体重 12kg 未満、1 日 2 回投与される体重 12kg 以上 30kg 未満）の場合、間食（おやつ）や授乳が空腹時投与を避ける手段となる一方で、小児では間食の機会が多く、間食に伴い不必要なリバーロキサバンの服用が生じ、服薬遵守が維持されなくなることも懸念される。このため、ドライシロップに関しては「いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する」を設定する。

リバーロキサバンの投与期間については、試験 14372 において 2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の主要投与期間が 1 ヵ月、最長投与期間が 3 ヵ月と、他の患者の主要投与期間 3 ヵ月、最長投与期間 12 ヵ月と比較して短く設定された。これは投与期間設定の一例であるが、VTE 治療における血栓形成の要因、VTE 再発リスク及び出血リスクを考慮し、症例ごとに投与期間が決定されるべきと考える。この投与期間の決定に関するコンセプトは、小児 VTE 患者と成人 DVT／PE 患者と異ならないことから、投与期間に関して、成人 DVT／PE 患者と同様の規定を「8. 重要な基本的注意」に設定することとした。

試験 14372 では、体重 30kg 以上の患者に対するリバーロキサバン錠 15mg の投与が可能であり、ドライシロップとリバーロキサバン錠 15mg との間に剤形による有効性及び安全性の違いは示唆されず、生物学的同等性（以下、BE）試験（試験 20152）においてこれら 2 製剤の BE が示されている（2.7.1.2.6、2.7.6.7）。したがって、体重 30kg 以上の患者に対するリバーロキサバン錠 15 mg、並びに当該製剤との BE が示されているリバーロキサバン細粒分包 15 mg及びリバーロキサバン口腔内崩壊錠 15 mgを申請品目に加える（2.7.1.1）。更に、成人でチトクローム P450（以下、CYP）3A4 阻害薬（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、あるいは CYP3A4 及び P-糖タンパクの阻害薬（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）との併用時にリバーロキサバンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、成人適応の「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の維持期では、10mg 1 日 1 回投与への減量を考慮できるが、体重 30kg 以上の小児においてもこれと同様に、10mg 1 日 1 回投与への減量を考慮できるようにするため、錠剤、細粒分包及び口腔内崩壊錠の 10mg 製剤も申請品目に含める。一方で、体重 30kg 未満の患者に対するこれら錠剤、細粒分包及び口腔内崩壊錠の使用は想定していないことから、「7. 用法及び用量に関連する注意」には、「体重 30kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。」の注意喚起を設定し、錠剤については、服用が困難な小児への注意喚起として「体重 30kg 以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。」を設定する。

また、生後 0 ヵ月～18 歳未満（体重 2.6kg 以上）の小児 VTE 患者において、懸濁したドライシロップの投与が正確に行われるよう、1 回量（薬液量）に見合う精度を有する投薬時計量用ピペットを製品に同梱し、患者及び家族に提供する（表 1.8.1- 5）。ドライシロップは在宅での投与を想定して設計された製品であり、懸濁後最長 14 日間の総投与量が低体重（4kg 未満）の患者では 40mg 未満となることから、試験 14372 で使用した 1 瓶あたり 103.4mg のドライシロップに加え、1 瓶あたり 51.7mg の製品も申請品目に含める。ドライシロップの懸濁、薬液の投与及び保存に関する注意喚起は「14. 適用上の注意」の項に設定する。

**表 1.8.1- 5 小児 VTE 患者に懸濁したリバーロキサバンドライシロップを投与する場合における 1 回量と使用ピペット**

| 体重（kg） | | ドライシロップ 1 回量<br>（懸濁したシロップ剤 0.1w/v%の液量） | | | 使用ピペットの容量<br>（計量範囲、最小目盛り） |
|---|---|---|---|---|---|
| 最小 | 最大 | 1 日 1 回投与 | 1 日 2 回投与 | 1 日 3 回投与 | |
| 2.6 | <3 | | | 0.8mg（0.8mL） | 1mL（0.2～1.0mL、0.1mL） |
| 3 | <4 | | | 0.9mg（0.9mL） | |
| 4 | <5 | | | 1.4mg（1.4mL） | 5mL（1～5mL、0.2mL） |
| 5 | <7 | | | 1.6mg（1.6mL） | |
| 7 | <8 | | | 1.8mg（1.8mL） | |
| 8 | <9 | | | 2.4mg（2.4mL） | |
| 9 | <10 | | | 2.8mg（2.8mL） | |
| 10 | <12 | | | 3.0mg（3.0mL） | |
| 12 | <30 | | 5mg（5mL） | | 5mL（1～5mL、0.2mL）<br>及び<br>10mL（5～10mL、0.5mL） |
| ≧30 | | 15mg（15mL） | | | 10mL（5～10mL、0.5mL） |

以上の理由により設定する「用法及び用量」及び使用上の注意とともに、複数の剤形のリバーロキサバン製剤を提供することにより、多様な小児 VTE 患者における正確なリバーロキサバン投与が可能となると考える。

### 1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

| 7. 用法及び用量に関連する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈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〉<br>7.1 クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には、10mg を 1 日 1 回投与する。［9.2.3、16.6.1、17.1.1 参照］<br>7.2 クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mg を 1 日 1 回投与する。［9.2.2、16.6.1 参照］<br><br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発 | | 錠、細粒分包、OD 錠<br>既承認効能・効果に対する注意については変更なし。 |

| 7. 用法及び用量に関連する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 抑制〉<br>7.3 体重 30kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。<br>（以下、錠剤のみ記載）<br>体重 30kg 以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。 | | 錠、細粒分包及び OD 錠の 7.3：<br>体重 30kg 未満の患者で使用可能とする剤形はドライシロップのみであるため、そのような患者では、錠、細粒分包及び OD 錠を使用せず、ドライシロップの使用を促す注意喚起を設定した。また、錠剤のみの注意喚起として、体重 30kg 以上の患者で錠剤の服用が困難な患者に対して、細粒分包及び OD 錠の使用を促す注意喚起を設定した。 |

## 1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.3.1　警告

| 1. 警告（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈効能共通〉<br>1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］<br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>1.2 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。<br>1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰 | 1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、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。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］<br>1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰 | 錠、細粒分包、OD 錠の 1.2：<br>成人 DVT/PE に対する注意であるため記載を整備した。<br>その他は変更なし。<br><br>ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様としたが、錠、細粒分包、OD 錠の 1.2 項は、成人 DVT/PE の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与時における注意のため設定不要とした。 |

| 1. 警告（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。 | 椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。 | |

### 1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈効能共通〉<br>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.2 出血している患者（頭蓋内出血､消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］<br>2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］<br>2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］<br>2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］<br>2.6HIV 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］<br>2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］<br>2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラ | 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］<br>2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］<br>2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］<br>2.5HIV 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）、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］<br>2.6 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］ | 錠、細粒分包、OD 錠の 2.11：<br>小児 VTE に対する注意（ドライシロップと同様の注意）を追加し、記載を整備した。<br>その他については変更なし。<br><br>ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。<br>なお､小児 VTE では使用が想定されない妊婦については注意喚起不要とした。 |

| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| コナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］<br>2.9 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]<br>〈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〉<br>2.10 省略（変更なし）<br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>2.11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1.73m$^2$ 未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］ | 2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］<br>2.8 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]<br>2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m$^2$ 未満）のある患者［9.2.1、16.6.1 参照］ | ドライシロップの 2.9：<br>小児の臨床試験において、eGFR が 30mL/min/1.73m$^2$ 未満の重度の腎機能障害は除外されており、これらの患者におけるデータはないため禁忌に設定した。 |

### 1.8.1.3.3　重要な基本的注意

| 8. 重要な基本的注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈効能共通〉<br>8.1 プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。［1.1、11.1.1 参照］<br>8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な | 8.1 プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。［1.1、11.1.1 参照］<br>8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、 | 錠、細粒分包、OD 錠の効能共通の注意の 8.6：本剤からワルファリンへの切り替え時の注意について、試験 14372 での切り替え方法を追記した。<br>小児 VTE に対する注意はドライシロップと同様とした。<br>また、8.9～8.12 について、成人 DVT/PE に対する注意を明確にするため記載を整備した。 |

| 8. 重要な基本的注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 処置を行うこと。［1.1、11.1.1 参照］ | 適切な処置を行うこと。［1.1、11.1.1 参照］ | ドライシロップの 8.1～8.7、8.9：<br>イグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。 |
| 8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］ | 8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1 参照］ | |
| 8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］ | 8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。［1.1、10.2、11.1.1 参照］ | |
| 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1 参照］ | 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1 参照］ | |
| 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。 | 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。 | |
| ・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］ | ・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］ | |
| ・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定 | ・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 | |

| 8. 重要な基本的注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 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。<br>・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。<br>・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。<br>8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］<br>8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日 1 回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用せず、次の服用まで 12 時間以上空けるよう、患者に指導すること。 | 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。<br>・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。（国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。<br>・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。<br>8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］<br>8.8 1 日 1 回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に 2 回分を服用せず、次の服用時刻に 1 回分を服用するよう指導すること。1 日 2 回投与時に 1 回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2 回目に 2 回分を服用させてもよい。2 回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用す | ドライシロップの 8.8：試験 14372 の服用忘れ時の対応に基づき設定した。 |

| 8. 重要な基本的注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症(成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.3-17.1.5 参照］<br>8.10 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15mg1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。<br>8.11 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期 3 週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］<br>8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤 15mg1 日 2 回 3 週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の 1 日用量が 30mg となるよう、患者に指導すること。この場合、一度に 2 回分を服用させてもよい。翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう患者に指導すること。<br>8.13 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あるいはその指導のもとで治療を行うこと。 | るよう指導すること。1 日 3 回投与時に服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。翌日からは決められた 1 日 1 回又は 2 回、3 回の服用を行うよう指導すること。<br>8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.1 参照］<br>8.10 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。 | 錠、細粒分包、OD 錠及びドライシロップの 8.9：<br>成人と小児で同様の注意喚起を設定した根拠については 1.8.1.2.2.3 を参照のこと。<br><br>錠、細粒分包、OD 錠の 8.13 及びドライシロップの 8.10：<br>小児 VTE 患者に対するリバーロキサバン投与について、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用の適否及び投与継続の可否の判断が行われるよう注意喚起するため設定した。 |

### 1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 9.1 合併症・既往歴等のある患者<br>9.1.1 出血リスクが高い患者<br>以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1 参照]<br>・止血障害のある患者（血小板減少症等）<br>・凝固障害のある患者<br>・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者<br>・コントロールできない重症の高血圧症の患者<br>・血管性網膜症の患者<br>・活動性悪性腫瘍の患者<br>・活動性の潰瘍性消化管障害の患者<br>・消化管潰瘍発症後日の浅い患者<br>・頭蓋内出血発症後日の浅い患者<br>・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者<br>・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者<br>・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者<br>9.1.2 低体重の患者<br>出血の危険性が増大することがある。<br>9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者<br>潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。 | **9.1 合併症・既往歴等のある患者**<br>9.1.1 出血リスクが高い患者<br>以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1 参照]<br>・止血障害のある患者（血小板減少症等）<br>・凝固障害のある患者<br>・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者<br>・コントロールできない重症の高血圧症の患者<br>・血管性網膜症の患者<br>・活動性悪性腫瘍の患者<br>・活動性の潰瘍性消化管障害の患者<br>・消化管潰瘍発症後日の浅い患者<br>・頭蓋内出血発症後日の浅い患者<br>・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者<br>・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者<br>・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者<br>9.1.2 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者<br>潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。 | 錠、細粒分包、OD 錠の 9.1.1：<br>試験 14372 において、がん化学療法実施中の患者で血小板減少症が多くみられた。一般に血小板減少症を有する患者では出血が起こりやすいため、「出血リスクが高い患者」の「止血障害のある患者」の例示として「血小板減少症等」を追記した。<br><br>ドライシロップ：<br>イグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様としたが、錠、細粒分包、OD 錠の 9.1.2 項は、SPAF を対象とした国内第Ⅲ相試験において、体重 50kg 以下の部分集団で出血リスクが増加する可能性が示唆されたことから設定したもので、小児 VTE では体重に応じた投与量としているため設定不要とした。 |
| **9.2 腎機能障害患者**<br>9.2.1 腎不全の患者<br>投与しないこと。成人を対象と | **9.2 腎機能障害患者**<br>9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者 | 錠、細粒分包、OD 錠：<br>小児 VTE に対する注意（ドライシロップと同 |

| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| した国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者は除外されている。[2.10、2.11、16.6.1 参照]<br>9.2.2 重度の腎障害患者<br>〈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〉<br>本剤投与の適否を慎重に検討すること。本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。［7.2、16.6.1 参照］<br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外されている。[2.11、16.6.1 参照]<br>9.2.3 中等度の腎障害のある患者<br>本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス 30～49mL/min、小児では eGFR が 30～60mL/min/1.73m² の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［7.1、16.6.1 参照］ | 投与しないこと。臨床試験では、1 歳未満で血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル値を超える患者、及び 1 歳以上で eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外されている。［2.9、16.6.1、17.1.1 参照］<br>9.2.2 中等度の腎障害のある患者<br>本剤投与の適否を慎重に検討すること。eGFR が 30～60mL/min/1.73m² の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1 参照］ | 様の注意）を追加し、記載を整備した。<br>その他については変更なし。<br>ドライシロップの 9.2.1：<br>すべての小児の臨床試験において、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の重度の腎機能障害は除外され、1 歳未満の小児では血清クレアチニン値が基準値の 97.5 パーセンタイル値を超える患者は除外された。これらの患者におけるデータはないため、禁忌に設定した。<br>ドライシロップの 9.2.2：<br>eGFR が 30～60/min/1.73m² の小児のデータは限られており、成人で中等度の腎障害のある患者では血中濃度が上昇することが示唆されているため設定した。 |
| **9.3 肝機能障害患者**<br>9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者 | **9.3 肝機能障害患者**<br>9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者 | 錠、細粒分包、OD 錠：<br>変更なし。 |

| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3 参照]<br>9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）<br>投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。[2.4、16.6.2 参照] | 投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3 参照]<br>9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）<br>投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。[2.4、16.6.2 参照] | ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。 |
| **9.5 ～9.6**<br>省略（変更なし） | | ドライシロップ：<br>妊婦及び授乳婦への使用は想定されないため、設定不要とした。 |
| **9.7 小児等**<br>〈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〉<br>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。<br>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉<br>9.7.2 生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。<br>・在胎週数 37 週未満<br>・体重 2.6kg 未満<br>・経口栄養の期間が 10 日未満 | **9.7 小児等**<br>生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後 6 ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。<br>・在胎週数 37 週未満<br>・体重 2.6kg 未満<br>・経口栄養の期間が 10 日未満 | 錠、細粒分包、OD 錠：<br>成人 SPAF に対する注意については変更なし。<br>VTE に対する注意はドライシロップと同様とした。<br><br>ドライシロップ：<br>試験 14372 では、受胎後 37 週以上、体重 2.6kg 以上、並びに経口、経鼻又は胃管による栄養の期間が 10 日以上を選択基準としており、これらに該当しない生後 6 ヵ月未満の患者での有効性及び安全性は確立していないため設定した。 |
| **9.8 高齢者**<br>省略（変更なし） | | ドライシロップ：<br>高齢者を含む成人への使用は想定されないため、設定不要とした。 |

## 1.8.1.3.5 相互作用

<table>
<tr><th colspan="2">10. 相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>錠、細粒分包、OD錠</td><td>ドライシロップ</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr>
<td>本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2（CYP3A4及びCYP2J2）により代謝される。また、本剤はP-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。［16.4参照］<br>10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<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>
<tr><td>HIVプロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.6、16.7.1参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td></tr>
<tr><td>オムビタスビル・パリタプレビル・リト</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固</td><td>CYP3A4及びP-糖タンパクの</td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2（CYP3A4及びCYP2J2）により代謝される。また、本剤はP-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。［16.4参照］<br>10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<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>
<tr><td>HIVプロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル（ノービア）<br>ロピナビル・リトナビル（カレトラ）<br>アタザナビル（レイアタッツ）<br>インジナビル（クリキシバン）<br>サキナビル（インビラーゼ）<br>ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ）<br>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）<br>ネルフィナビル（ビラセプト）<br>［2.5、16.7.1参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td></tr>
<tr><td>オムビタスビル・パリタプレビル・リト</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固</td><td>CYP3A4及びP-糖タンパクの</td></tr>
</table>
</td>
<td>錠、細粒分包、OD錠：<br>変更なし。<br><br>ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD錠の添付文書と同様とした。</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">10. 相互作用（案）</th><th colspan="3">設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="3">錠、細粒分包、OD 錠</td><td colspan="3">ドライシロップ</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>ナビル（ヴィキラックス）<br>［2.6 参照］</td><td>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。</td><td>強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td><td>ナビル（ヴィキラックス）<br>［2.5 参照］</td><td>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。</td><td>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有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>［2.7 参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td><td>コビシスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）<br>［2.6 参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4 の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td><td></td></tr>
<tr><td>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール(イトリゾール)<br>ボリコナゾール(ブイフェンド)<br>ミコナゾール(フロリード)<br>ケトコナゾール(国内未発売)<br>［2.8、16.7.2 参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td><td>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール(イトリゾール)<br>ボリコナゾール(ブイフェンド)<br>ミコナゾール(フロリード)<br>ケトコナゾール(国内未発売)<br>［2.7、16.7.2 参照］</td><td>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。</td><td>CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">10.2 併用注意（併用に注意すること）<br><table><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><tr><td>抗凝固剤<br>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）、</td><td>出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意するこ</td><td>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</td></tr></table></td><td colspan="3">10.2 併用注意（併用に注意すること）<br><table><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><tr><td>抗凝固剤<br>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）、</td><td>出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意するこ</td><td>両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。</td></tr></table></td><td>錠、細粒分包、OD 錠：<br>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、エリスロマイシンとの併用時において、体重 30kg 以上の小児に対しては、成人と同様に 10mg への減量を考慮できる記載とした。<br>その他は変更なし。</td></tr>
</table>

| 10. 相互作用（案） | | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | ドライシロップ | | | |
| 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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | と。 | | 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<br>［16.7.5、16.7.9 参照］ | と。 | | ドライシロップ：<br>イグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 | 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 | |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 | 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 | |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 | 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 | |
| フルコナゾール | 本剤の血中濃度が上昇 | フルコナゾールが | フルコナゾール | 本剤の血中濃度が上昇 | フルコナゾールが | イグザレルト錠、細粒分 |

| 10. 相互作用（案） | | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | ドライシロップ | | | |
| ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | したとの報告がある。<br>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、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。<br>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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。 | 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。 | ホスフルコナゾール<br>［16.7.2 参照］ | したとの報告がある。<br>体重30kg以上の小児には、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重 30kg 未満の小児では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。 | 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。 | 包、OD 錠及びドライシロップに関して、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又はエリスロマイシンとの併用注意の根拠については、<br>1.8.1.2.2.3 を参照のこと。 |
| | | | クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。<br>体重30kg以上の小児には、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重 30kg 未満の小児では、 | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 | |

| 10. 相互作用（案） | | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | ドライシロップ | | | |
| クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 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塞栓症発症後の初期 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、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 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投与すること。 | これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 | | 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。 | | |
| | | | リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 | |

| 10. 相互作用（案） | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | ドライシロップ | |
| | み併用すること。 | | | |
| リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 | | |

## 1.8.1.3.6　副作用

| 11. 副作用（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>**11.1 重大な副作用**<br>11.1.1 出血<br>頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ | 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>**11.1 重大な副作用**<br>11.1.1 出血<br>頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ | 錠、細粒分包、OD 錠：<br>変更なし。<br><br>ドライシロップ：<br>小児 VTE を対象とした第Ⅲ相試験（試験 14372）では、新たに追加すべき副作用は認められなかった（表 1.8.1-6）。また、第Ⅱ相試験（試験 |

<table>
<tr><th colspan="2">11. 副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><th>錠、細粒分包、OD 錠</th><th>ドライシロップ</th><th></th></tr>
<tr><td>（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。<br>なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1 参照］<br>11.1.2 肝機能障害・黄疸<br>ALT 上昇、AST 上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。<br>11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）<br>血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部Ｘ線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7 参照］<br>11.1.4 血小板減少（頻度不明）</td><td>（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。<br>なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1 参照］<br>11.1.2 肝機能障害・黄疸<br>ALT 上昇、AST 上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。<br>11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）<br>血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部Ｘ線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7 参照］<br>11.1.4 血小板減少（頻度不明）</td><td>14373 及び 14374）並びに第Ⅲ相試験の併合データと、様々な血栓塞栓性疾患を有する成人患者における第Ⅲ相試験のデータとの比較においても、リバーロキサバンの安全性プロファイルは小児と成人でおおむね同様であった（2.5.5.6）。これらのことから、現行のイグザレルト錠及び細粒分包の添付文書と同様とした。<br>なお、副作用の発現頻度は、成人 SPAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び試験 11630）、成人 DVT/PE を対象とした国内外第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）並びに小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）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。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用<br><table><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</th></tr></table></td><td>11.2 その他の副作用<br><table><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</th></tr></table></td><td></td></tr>
</table>

| 11. 副作用（案） | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | | | |
| 精神神経系 | | 頭痛、浮動性めまい、不眠 | 失神 | |
| 感覚器 | 結膜出血 | | 耳出血 | |
| 消化器 | 歯肉出血 | 肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎 | 痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇 | |
| 循環器 | 血腫 | | 頻脈、低血圧 | 血管偽動脈瘤形成 |
| 呼吸器 | 鼻出血、喀血 | 呼吸困難 | | |
| 血液 | 貧血 | INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血 | 血小板増加症（血小板数増加等） | |
| 肝臓 | | ALT 上昇、AST 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇 | γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇 | LDH 上昇 |
| 腎臓 | 血尿 | 尿中血陽性 | 尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減 | |
| ドライシロップ | | | | |
| 精神神経系 | | 頭痛、浮動性めまい、不眠 | 失神 | |
| 感覚器 | 結膜出血 | | 耳出血 | |
| 消化器 | 歯肉出血 | 肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎 | 痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇 | |
| 循環器 | 血腫 | | 頻脈、低血圧 | 血管偽動脈瘤形成 |
| 呼吸器 | 鼻出血、喀血 | 呼吸困難 | | |
| 血液 | 貧血 | INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血 | 血小板増加症（血小板数増加等） | |
| 肝臓 | | ALT 上昇、AST 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇 | γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇 | LDH 上昇 |
| 腎臓 | 血尿 | 尿中血陽性 | 尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減 | |

| 11. 副作用（案） | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | | | | | ドライシロップ | | | | |
| | | | 少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇 | | | | | 少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇 | |
| 生殖器 | 月経過多 | 性器出血 | | | 生殖器 | 月経過多 | 性器出血 | | |
| 筋・骨格系 | | 四肢痛、関節痛 | 筋肉内出血 | | 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 | | 皮膚 | 斑状出血 | 皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷 | 擦過傷 | |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎 | じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫 | | 過敏症 | | 発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎 | じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫 | |
| その他 | 挫傷 | 創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労 | 限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫 | | その他 | 挫傷 | 創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労 | 限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫 | |

## 1.8.1.3.7　過量投与

| 13. 過量投与（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 13.1 症状<br>出血性合併症が生じるおそれがある。 | 13.1 症状<br>出血性合併症が生じるおそれがある。 | 錠、細粒分包、OD 錠の 13.2：<br>消失半減期は成人のデ |

| 13. 過量投与（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 13.2 処置<br>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。<br>・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で 5～13 時間、小児等で 1～4 時間である。[16.1.1、16.1.2、16.6.3 参照]<br>・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。<br>・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。<br>タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。 | 13.2 処置<br>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。<br>・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で 5～13 時間、小児等で 1～4 時間である。[16.1.1、16.1.2、16.6.3 参照]<br>・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。<br>・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。<br>タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。 | ータであることを明記し、小児等における消失半減期を追記した。<br><br>ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。 |

### 1.8.1.3.8　適用上の注意

| 14. 適用上の注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 省略（変更なし） | 14.1 薬剤交付時の注意<br>14.1.1 分包して交付しないこと。<br>14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。<br>14.2 薬剤投与時の注意<br>14.2.1 調製方法 | ドライシロップ：<br>CCDS の記載を参考に、調製方法、投与時、保存時の注意を設定した。 |

| 14. 適用上の注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| | 本剤の容器に水を加え、均一に懸濁されるまで60秒以上振り混ぜて調製する。51.7mg 入り瓶については1瓶に水 50mL、103.4mg 入り瓶については1瓶に水 100mL を加えて懸濁すると、リバーロキサバンとして1mg/mL の懸濁液となる。なお、調製後のシロップ剤を水若しくは他の液でさらに希釈しないこと。<br>14.2.2 投与時<br>調製後のシロップ剤は、毎回 10 秒以上振とう後、計量用ピペットを用いて1回量を量りとること。なお、投与量に応じて、適切な計量用ピペットを使用すること。<br>14.2.3 保存時<br>調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から14日以内に使用し、残液及び容器は廃棄すること。 | |

### 1.8.1.3.9　その他の注意

| 15.その他の注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| 15.1 臨床使用に基づく情報<br>15.1.1海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イ | 15.1 臨床使用に基づく情報<br>15.1.1 海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞 | 錠、細粒分包、OD 錠：<br>変更なし。<br><br>ドライシロップ：<br>現行のイグザレルト錠、細粒分包、OD 錠の添付文書と同様とした。 |

| 15.その他の注意（案） | | 設定根拠 |
|---|---|---|
| 錠、細粒分包、OD 錠 | ドライシロップ | |
| ベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し、本剤群では 59 例中７例に認められた。<br>15.1.2 適応外であるが､海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。 | 栓性イベントの再発が、ワルファリン群 61 例では認められなかったのに対し､本剤群では 59 例中７例に認められた。<br>15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。 | |

表 1.8.1- 6 小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において報告された副作用（N=329）

| 副作用（MedDRA ver21.1） | 例数　(%) |
|---|---|
| 全副作用発現例 | 90　(27.4%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2　(0.6%) |
| 出血性素因 | 1　(0.3%) |
| 内出血発生の増加傾向 | 1　(0.3%) |
| 眼障害 | 1　(0.3%) |
| 網膜出血 | 1　(0.3%) |
| 胃腸障害 | 21　(6.4%) |
| 腹部不快感 | 1　(0.3%) |
| 腹痛 | 1　(0.3%) |
| 上腹部痛 | 1　(0.3%) |
| 下痢 | 3　(0.9%) |
| 血性下痢 | 1　(0.3%) |
| 出血性腸炎 | 1　(0.3%) |
| 胃出血 | 1　(0.3%) |
| 歯肉出血 | 10　(3.0%) |
| 口腔内出血 | 2　(0.6%) |
| 悪心 | 3　(0.9%) |
| 嘔吐 | 2　(0.6%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6　(1.8%) |
| カテーテル留置部位出血 | 1　(0.3%) |
| 疲労 | 3　(0.9%) |
| 異常感 | 1　(0.3%) |
| 冷感 | 1　(0.3%) |
| 肝胆道系障害 | 3　(0.9%) |
| 胆嚢障害 | 1　(0.3%) |
| 肝機能異常 | 2　(0.6%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1　(0.3%) |
| 口腔ヘルペス | 1　(0.3%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 21　(6.4%) |
| 偶発的過量投与 | 1　(0.3%) |
| 偶発的過少量投与 | 1　(0.3%) |
| 挫傷 | 9　(2.7%) |
| 切開部位出血 | 2　(0.6%) |
| 処置による出血 | 1　(0.3%) |
| ストーマ部出血 | 1　(0.3%) |
| 皮下血腫 | 7　(2.1%) |
| 創傷出血 | 2　(0.6%) |
| 臨床検査 | 6　(1.8%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1　(0.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1　(0.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1　(0.3%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1　(0.3%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 1　(0.3%) |

| 副作用（MedDRA ver21.1） | 例数　(%) |
|---|---|
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1　(0.3%) |
| 肝酵素上昇 | 1　(0.3%) |
| プロトロンビン時間延長 | 1　(0.3%) |
| 体重増加 | 1　(0.3%) |
| 代謝および栄養障害 | 1　(0.3%) |
| 食欲減退 | 1　(0.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1　(0.3%) |
| 関節痛 | 1　(0.3%) |
| 神経系障害 | 6　(1.8%) |
| 浮動性めまい | 1　(0.3%) |
| 頭痛 | 3　(0.9%) |
| 錯感覚 | 1　(0.3%) |
| 痙攣発作 | 1　(0.3%) |
| 腎および尿路障害 | 3　(0.9%) |
| 血尿 | 1　(0.3%) |
| 膀胱出血 | 1　(0.3%) |
| 尿閉 | 1　(0.3%) |
| 生殖系および乳房障害 | 23　(7.0%) |
| 月経困難症 | 1　(0.3%) |
| 月経過多 | 20　(6.1%) |
| 不正子宮出血 | 1　(0.3%) |
| 腟出血 | 2　(0.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 21　(6.4%) |
| 鼻出血 | 20　(6.1%) |
| 肺出血 | 1　(0.3%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10　(3.0%) |
| 脱毛症 | 4　(1.2%) |
| 円形脱毛症 | 1　(0.3%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1　(0.3%) |
| 発疹 | 2　(0.6%) |
| 皮膚出血 | 2　(0.6%) |
| 血管障害 | 1　(0.3%) |
| 出血 | 1　(0.3%) |

**表 1.8.1- 7 成人 DVT/PE、SPAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験[a]、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[a]において報告された副作用（N=12,286、発現頻度 0.10%以上）**

| 副作用[b] | 発現例数 | 発現頻度（%） |
|---|---|---|
| 全体 | 3699 | 30.1 |
| 鼻出血 | 892 | 7.3 |
| 歯肉出血 | 325 | 2.6 |
| 血尿 | 292 | 2.4 |
| 血腫 | 185 | 1.5 |
| 挫傷 | 183 | 1.5 |
| 直腸出血 | 155 | 1.3 |
| 喀血 | 151 | 1.2 |
| 貧血 | 136 | 1.1 |
| 斑状出血 | 130 | 1.1 |
| 結膜出血 | 129 | 1.0 |
| 月経過多 | 124 | 1.0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 112 | 0.9 |
| 頭痛 | 100 | 0.8 |
| 胃腸出血 | 91 | 0.7 |
| 痔出血　〔肛門出血〕 | 75 | 0.6 |
| 腟出血　〔性器出血〕 | 66 | 0.5 |
| メレナ | 65 | 0.5 |
| 創傷出血 | 63 | 0.5 |
| 発疹 | 63 | 0.5 |
| そう痒症〔そう痒〕 | 62 | 0.5 |
| 皮下出血 | 62 | 0.5 |
| 皮下血腫 | 57 | 0.5 |
| 下痢 | 56 | 0.5 |
| 悪心 | 55 | 0.4 |
| 口腔内出血 | 52 | 0.4 |
| 上部消化管出血 | 45 | 0.4 |
| 血便排泄〔血便〕 | 44 | 0.4 |
| 浮動性めまい | 43 | 0.3 |
| 出血[c] | 43 | 0.3 |
| 処置後出血 | 42 | 0.3 |
| 疲労 | 41 | 0.3 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 35 | 0.3 |
| 尿中血陽性 | 33 | 0.3 |
| 眼出血 | 30 | 0.2 |
| 脱毛症〔脱毛〕 | 30 | 0.2 |
| 肝機能検査値上昇[d]〔肝機能障害〕 | 27 | 0.2 |
| 国際標準比増加〔INR 増加〕 | 27 | 0.2 |

| 副作用[b] | 発現例数 | 発現頻度（%） |
|---|---|---|
| 下部消化管出血 | 26 | 0.2 |
| 不正子宮出血〔性器出血〕 | 26 | 0.2 |
| ヘモグロビン減少 | 25 | 0.2 |
| 便秘 | 24 | 0.2 |
| 上腹部痛 | 24 | 0.2 |
| 皮膚裂傷 | 24 | 0.2 |
| 皮膚出血〔皮下出血〕 | 24 | 0.2 |
| 消化不良 | 23 | 0.2 |
| 四肢痛 | 22 | 0.2 |
| 嘔吐 | 20 | 0.2 |
| 末梢性浮腫 | 20 | 0.2 |
| 血中ビリルビン増加〔血中ビリルビン上昇〕 | 20 | 0.2 |
| 出血性関節症〔関節内出血〕 | 20 | 0.2 |
| 肝機能異常[d]〔肝機能障害〕 | 19 | 0.2 |
| 鉄欠乏性貧血 | 18 | 0.1 |
| 腹痛 | 18 | 0.1 |
| 便潜血陽性〔便潜血〕 | 18 | 0.1 |
| 食欲減退 | 18 | 0.1 |
| 出血性胃潰瘍 | 17 | 0.1 |
| 関節痛 | 17 | 0.1 |
| 呼吸困難 | 16 | 0.1 |
| 口内乾燥 | 15 | 0.1 |
| 吐血 | 15 | 0.1 |
| 胸痛 | 15 | 0.1 |
| 不眠症〔不眠〕 | 15 | 0.1 |
| 咳嗽 | 15 | 0.1 |
| 点状出血〔皮下出血〕 | 15 | 0.1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 14 | 0.1 |
| 腹部不快感〔腹痛〕 | 14 | 0.1 |
| 肛門出血 | 14 | 0.1 |
| 無力症 | 14 | 0.1 |
| 肝酵素上昇[d]〔肝機能障害〕 | 14 | 0.1 |
| 肝機能検査異常[d]〔肝機能障害〕 | 14 | 0.1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 14 | 0.1 |
| アレルギー性皮膚炎 | 14 | 0.1 |
| 胃炎 | 13 | 0.1 |
| 錯感覚 | 13 | 0.1 |

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、試験 15960 及び試験 14372
b)　副作用名は MedDRA 21.1 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」を記載し、「その他の副作用」に「ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇」等を記載しているため、「肝機能検査値上昇」、「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。

### 1.8.1.4　参考文献

1) Chan A et al., Thromb J 2013:16:29

2) Andrew M et al., Blood 1994:83:1251-1257

3) 長江千愛ら、日本小児血液学会雑誌 2008:22:215-225

4) 瀧正志、日本血栓止血学会誌 2004:15:349-354

5) 日本小児がん看護学会、小児がん看護ケアガイドライン 2012 第 4 章 検査・処置の苦痛の緩和 24-33 (5.4.47)

6) Nakamura M et al., J Cardiol 2017:70:155-162 (5.4.48)

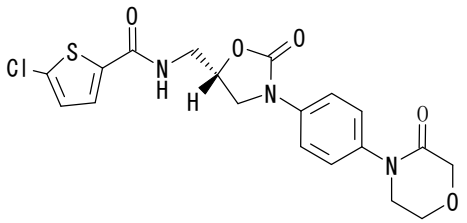
7) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：伊藤正明）、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版） 2018 年 3 月 23 日発行 (5.4.1)

8) Nakamura M et al., Circ J 2014:78:708-717 (5.4.49)

# 1.9　一般的名称に係る文書

既提出資料概要参照

## 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<br>• 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 | ＜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＞<br>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。<br>＜深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞<br>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 | イグザレルト錠 10mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>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 ；

| 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 |

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

亜急性 ；

| 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<br>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<br>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<br>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 |
| 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、膣の出血、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン値減少 |

b: PEG 6000 溶融共沈体として投与
c: 微粉砕剤型として投与

慢性 ；

| 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<br>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<br>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 |

いずれも PEG 6000 溶融共沈体として投与

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>［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］<br>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%<br><br>
<table>
<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>
<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ｾﾞ増加</td><td>5 例（0.8%）</td></tr>
<tr><td>結膜出血</td><td>23 例（3.6%）</td><td>血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加</td><td>3 例（0.5%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>17 例（2.7%）</td><td>ヘモグロビン減少</td><td>3 例（0.5%）</td></tr>
<tr><td></td><td>等</td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
［深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制］<br>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%<br><br>
<table>
<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>
<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>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>バイエル薬品株式会社　製剤：製造販売（輸入）</td></tr>
</table>

**毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［追加］**

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>(成人)<br>• 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<br>• 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<br>(小児)<br>• 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>【イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg、並びにイグザレルト OD 錠 10mg 及び同錠 15mg】<br>＜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＞<br>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。<br><br>＜静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞<br>成人<br>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。<br>小児<br>通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。<br><br>【イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、同 103.4mg】<br>＜静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞<br>通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児には下記の用量を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児にはリバーロキサバンとして5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="3">1回量<br>(リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mLに相当)</th><th rowspan="2">1 日<br>用量</th></tr>
<tr><th>1 日 1 回</th><th>1 日 2 回</th><th>1 日 3 回</th></tr>
<tr><td>2.6kg 以上 3kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg 以上 4kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg 以上 5kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg 以上 7kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 9kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>
<table>
<tr><td>9kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>イグザレルト錠 10mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト錠 15mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルト細粒分包 10 mg（1 包中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト細粒分包 15 mg（1 包中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルト OD 錠 10 mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト OD 錠 15 mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg<br>（1 瓶中リバーロキサバン 51.7mg 含有）<br>イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg<br>（1 瓶中リバーロキサバン 103.4mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>［小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制］<br>国際共同第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-Jr（試験 14372）〕における副作用発現率<br>90/329＝27.4%<br><br>副作用の種類　例数（発現率）<br>月経過多　20 例（6.1%）<br>鼻出血　20 例（6.1%）<br>歯肉出血　10 例（3.0%）　※臨床検査異常については、全ての種類において 1 例（0.3%）の発現にとどまったため記載していない。<br>挫傷　9 例（2.7%）<br>皮下血腫　7 例（2.1%）<br>等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>バイエル薬品株式会社　製剤：製造販売（輸入）</td></tr>
</table>

「効能・効果」、「用法・用量」並びに「市販名及び有効成分・分量」の項における下線部は、今回の追加、変更箇所。「化学名・別名」、「構造式」及び「毒性」の項の斜め罫線は、変更がないことを示す。

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1.1 | 変更なし | Description of the Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.1.2 | 変更なし | Description of the Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.1.3 | 改訂 | Composition of the Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.1.4 | 改訂 | Composition of the Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.1.1.1 | 変更なし | Pharmaceutical Development - Components / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.1.1 | 変更なし | Pharmaceutical Development - Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.2.3.1 | 変更なし | Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.3.1 | 改訂 | Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.1 | 変更なし | Pharmaceutical Development - Container Closure System / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.1 | 変更なし | Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.6.1 | 変更なし | Stability Data - In-use Stability / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.2.6.2 | 変更なし | Stability Data - In-use Stability / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.2.6.3 | 変更なし | Pharmaceutical Development – [redacted] / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension [redacted] | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.1.1 | 変更なし | Manufacturing Sites / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.2.1 | 変更なし | Batch Formula / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.1 | 改訂 | Manufacturing Process / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.2 | 改訂 | Packaging Process / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.3 | 改訂 | Packaging Process / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4.1 | 改訂 | Manufacturing Process / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5.1 | 改訂 | Process Validation and/or Evaluation / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.1 | 変更なし | Quality Reference / Citric acid anhydrous excipient | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.2 | 変更なし | Quality Reference / [redacted] excipient | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.3 | 変更なし | Quality Reference / Hypromellose [redacted] excipient | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.4 | 変更なし | Quality Reference / Mannitol excipient | [redacted] | – | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | – | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.4.1.5 | 削除 | Quality Reference / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.6 | 変更なし | Quality Reference / Sodium benzoate excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.7 | 変更なし | Quality Reference / Sucralose excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.8 | 変更なし | Quality Reference / Xanthan gum excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.9 | 改訂 | Excipients - Specification / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.10 | 新規 | Excipients - Specification / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2.1 | 変更なし | Excipients - Test Procedure / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2.2 | 改訂 | Excipients - Test Procedure / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.3.1 | 新規 | Excipients - Validation of Analytical Procedures / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.3.2 | 新規 | Excipients - Release Results of Several Batches / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.3.3 | 新規 | Excipients - Release Results of Several Batches / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.4.1 | 新規 | Excipients - Justification of Specification / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.4.4.2 | 新規 | Excipients - Justification of Specification / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.4.5.1 | 変更なし | TSE Assessment / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.1 | 改訂 | Shelf Life Specification / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.1 | 改訂 | Test Procedure / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.2 | 変更なし | Test Procedure - Dissolution / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.1 | 変更なし | Validation of Test for Assay and Impurities / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.2 | 変更なし | Validation of Test for Dissolution / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.3 | 変更なし | Method Development - Dissolution / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.4 | 変更なし | Method Development - Assay and Impurities / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.1 | 変更なし | Batch Analyses - Development / BAY 59-7939 suspension 0.1 % for oral application | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.2 | 変更なし | Batch Analyses - Development / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.3 | 変更なし | Batch Analyses - Development / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.5.1 | 変更なし | Impurities in the Drug Product / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.2 | 変更なし | Impurities - Residual Solvents / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5.3 | 変更なし | Risk Assessment of Elemental Impurities / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6.1 | 変更なし | Justification of Specification / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6.2 | 変更なし | Stability Data - Additional Data / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6.3 | 変更なし | Stability Data - Additional Data / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.1 | 変更なし | Packaging Materials / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.2 | 変更なし | Packaging Materials / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.3 | 変更なし | Description of Packaging Material / Glass bottle 100 mL brown glass [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.4 | 変更なし | Description of Packaging Material / Glass bottle 250 mL brown glass [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.5 | 変更なし | Description of Packaging Material / Screw cap PP white opaque [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.6 | 変更なし | Packaging - Specification and Test Procedure / Glass bottle 100 mL brown glass [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.7.7 | 変更なし | Packaging - Specification and Test Procedure / Glass bottle 250 mL brown glass [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.7.8 | 変更なし | Packaging - Specification and Test Procedure / Screw cap PP white opaque [redacted] packaging | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.1 | 変更なし | Stability Summary / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.2 | 変更なし | Stability Summary / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.3 | 変更なし | Shelf Life / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.1.4 | 変更なし | Shelf Life / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2.1 | 変更なし | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2.2 | 変更なし | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.1 | 変更なし | Stability Test Procedure / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.2 | 変更なし | Stability Data / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.3 | 変更なし | Stability Data / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.4 | 変更なし | Stability Data - Stress Tests / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

| 添付資料番号 | 初回（0000）提出時からの変更 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.8.3.5 | 変更なし | Stability Data - Photostability / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.6 | 変更なし | Stability Data - Photostability / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.7 | 変更なし | Stability Data - Additional Data / Rivaroxaban granules 2 % 2.625 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.8 | 変更なし | Stability Data - Additional Data / Rivaroxaban granules 2 % 5.25 g for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.2.1 | 変更なし | TSE Assessment / Rivaroxaban granules 2 % for oral suspension | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.1 | 新規 | Excipients - Specification / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.2 | 新規 | Excipients - Test Procedure / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.3 | 新規 | Evaluation of Stability Data / Microcrystalline cellulose and carmellose sodium excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.4 | 新規 | Excipients - Specification / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.5 | 新規 | Excipients - Test Procedure / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |
| 3.2.A.3.6 | 新規 | Evaluation of Stability Data / [redacted] excipient | [redacted] | － | 20[redacted] | Bayer社 | 海外 | － | 評価資料 |

## 1.12　モジュール 4　添付資料一覧（PDF 形式）

該当資料なし

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2.1 | Single-dose, open-label, randomized, 4-way crossover study to compare 10 and 20 mg of an oral suspension of rivaroxaban under fasting and 20 mg of an oral suspension of rivaroxaban under fed conditions to 10 mg of an immediate release tablet under fasting conditions in healthy subjects | PH-36262 | - | 2009.10 - 2009.12 | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.2 | Single-dose, open-label, randomized, 4-way crossover study to compare 10 mg of an oral suspension of rivaroxaban under fasting (2 different batches) and 20 mg of an oral suspension of rivaroxaban under fed conditions to 10 mg of an immediate release tablet under fasting conditions in healthy male subjects | PH-37535 | - | 2013.05 - 2013.07 | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.3 | Single-dose, open-label, randomized, 4-way crossover study to compare a dry powder oral suspension (10 mg and 20 mg dose of rivaroxaban) with an oral suspension (10 mg of rivaroxaban) and 10 mg of an immediate release tablet under fasting conditions (10 mg doses) and under fed conditions (20 mg dose) in healthy male subjects | PH-38629 | - | 20[redacted] - 20[redacted] | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.4 | Single-dose, open-label, randomized, 5-way crossover study to compare different administration conditions of the oral suspension of rivaroxaban in healthy subjects | PH-38690 | - | 20[redacted] - 20[redacted] | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.5 | Single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover bioequivalence study of 10 mg granules for oral suspension rivaroxaban versus 10 mg tablets rivaroxaban under fasted condition in healthy subjects | PH-40127 | - | 20[redacted] - 20[redacted] | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2.6 | Single-dose, open-label, randomized, 2-way crossover bioequivalence study of 20 mg granules for oral suspension rivaroxaban versus 20 mg tablets rivaroxaban under fed condition in healthy subjects | PH-40136 | - | 20[redacted] - 20[redacted] | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.2.7 | Randomized, non-blinded, two-way crossover study to assess bioequivalence between rivaroxaban 15 mg granules for oral suspension and a rivaroxaban 15 mg film-coated tablet in Japanese healthy male adult participants | PH-40815 | - | 20[redacted] - 20[redacted] | 国内 | - | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.1 | Bioanalytical methods and validation data for the determination of BAY 59-7939 in human plasma, urine and dialysate. | PH-34945 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | - |
| 5.3.1.4.2 | Partial validation of the LC-MS/MS method for the quantitative determination of BAY 59-7939 in human Li-heparin plasma | R-11869 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | - |
| 5.3.1.4.3 | Re-validation of the LC-MS/MS method for the quantitative determination of BAY 59-7939 in human Li-heparin plasma | R-11107 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | - |
| 5.3.1.4.4 | Crossvalidation of the bioanalytical method for the determination of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in human plasma by LC-MS/MS | R-8686 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | - |
| 5.3.2.2.1 | Rivaroxaban: In Vitro Intrinsic Clearances with Recombinant Human CYP Isoforms | PH-41153 | - | 2019.07 - 2019.08 | 海外 | - | 参考資料 | - |
| 5.3.3.2.1 | Single-dose pilot study of oral rivaroxaban in pediatric subjects with venous thromboembolism | PH-38444 | - | 2010.11 - 2015.07 | 海外 | - | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.3.2.2 | Single-dose study testing a rivaroxaban granules for oral suspension formulation in children from 2 months to 12 years with previous thrombosis | PH-38996 | - | 2015.11 - 2018.05 | 海外 | - | 評価資料 | 提出あり |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5.1 | Exploratory pediatric population physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) analyses of BAY 59-7939 | PH-35614 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.5.2 | Refined pediatric population physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to explore BAY 59-7939 pharmacokinetics in children | PH-37113 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.3 | Exploratory evaluation of PBPK-derived plasma pharmacokinetics of rivaroxaban in children and adolescents in comparison to rivaroxaban PK observed in Phase I study 12892 | PH-38803 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.4 | Exploratory Analysis of Rivaroxaban Pharmacokinetics in children and adolescents using Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling - Effect of delayed dosing | PH-39023 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.5 | Exploratory Analysis of Rivaroxaban Pharmacokinetics using Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling - Body-weight dependent switch from a BID to an OD dosing in children and adolescents | PH-39027 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.6 | Exploratory poplation pharmacokinetic analysis of rivaroxaban (BAY59-7939) in a single-dose pilot study of oral rivaroxaban in pediatric subjects with venous thromboembolism | PH-38851 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.7 | Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Rivaroxaban Across Multiple Patient Populations and Exploration of the Relationship between Exposure and Efficacy/Safety Responses and Clinical Risk Factors in the Indications VTE-P, VTE-T, AF, and ACS. | PH-39250 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5.8 | Physiology-based exploratory investigation of rivaroxaban pharmacokinetics in preterm born neonates and infants | PH-39607 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.5.9 | Interim population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of BAY 59-7939 (Rivaroxaban) in pediatric trials 14372, 14373, 14374, 17992 and 12892 | R-11836 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.10 | Physiologically-based prediction of rivaroxaban pharmacokinetics in Japanese children aged 6 months to 18 years | PH-39638 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.11 | Model-based results of the pharmacokinetics of Rivaroxaban observed in the pediatric phase I study 17992 | PH-40539 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.5.12 | Population pharmacokinetics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in pediatric patients (0-18 years) | R-12947 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.13 | Overview and summary of physiologically-based and population pharmacokinetic modelling and simulation activities in support of the EINSTEIN-Jr program | PH-40947 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.3.5.14 | Exploratory population PK analysis ofrivaroxaban in patients below 2 years (studies 12892, 17618, 17992, and 14374) to support dose optimization for study 14372 | PH-39769 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出あり |
| 5.3.5.1.1 | 30-day, single-arm study of the safety, efficacy and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral rivaroxaban in children with various manifestations of venous thrombosis | PH-38995 | - | 2013.02 - 2016.09 | 海外 | - | 評価資料 | 提出あり |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.2 | 30-day, single-arm study of the safety, efficacy and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral rivaroxaban in young children with various manifestations of venous thrombosis | PH-39333 | - | 2015.01 - 2017.04 | 国内及び海外 | - | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.1.3 | Multicenter, open-label, active-controlled, randomized study to evaluate the efficacy and safety of an age-and body weight-adjusted rivaroxaban regimen compared to standard of care in children with acute venous thromboembolism | PH-40166 | - | 2014.11 - 2019.01 | 国内及び海外 | - | 評価資料 | 提出あり |
| | Additional efficacy and safety analyses, analysis of further outcomes and identification of predictors of continuation of anticoagulant therapy beyond the main treatment period from the EINSTEIN Junior phase III study 14372 | PH-41189 | | | | | | |
| | Additional efficacy and safety analyses, analysis of further outcomes of subjects with confirmed cerebral vein and sinus thrombosis from the EINSTEIN Junior phase III study 14372 | PH-41245 | | | | | | |
| | J-subpopulation analysis | PH-40166_add_J1 | | | | | | |
| | J-additional analysis 2 | PH-40166_add_J2 | | | | | | |
| 5.3.5.2.1 | 7-day study of the safety, efficacy and the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral rivaroxaban in children from birth to less than 6 months with arterial or venous thrombosis | PH-39733 | - | 2015.11 - 2017.12 | 海外 | - | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.3.1 | Integrated analysis of oral rivaroxaban in children for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism | PH-41010 | - | - | 国内及び海外 | - | 評価資料 | 提出なし |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3.2 | J-specific table | J-add1 | - | - | 国内及び海外 | - | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.3 | Pooled analysis of safety of rivaroxaban (BAY 59-7939) | PH-41149 | - | - | 国内及び海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.4 | Summary of rivaroxaban safety profile - modification for the label with regard to EINSTEIN Junior | G-CTD_M2.5.9.3 Appendix | - | - | 国内及び海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.5 | Comparison of incidences of selected efficacy and bleeding events up to 3 months in the pooled database of the 11702 DVT and PE studies beteen treatment groups and comparison of the Kaplan-Meier cumulative incidences between the 11702 studies and the pediatric study 14372 | PH-40746 | - | - | 海外 | - | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.6.1 | イグザレルト第9回安全性定期報告書 | XAR J-PSUR #9 | - | 2017.09.16-2018.09.15 | 国内 | 社内報告書 | 参考資料 | - |
| 5.4.1 | 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（2017年改訂版） 2018年3月23日発行 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：伊藤正明）、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（2017年改訂版） 2018年3月23日発行 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：伊藤正明） | - | - | 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（2017年改訂版） 2018年3月23日発行 | 参考資料 | - |
| 5.4.2 | 小児の血栓性疾患 | 長江千愛ら、日本小児血液学会雑誌 2008:22:215-225 | 長江千愛 | - | - | 日本小児血液学会雑誌 2008:22:215-225 | 参考資料 | - |
| 5.4.3 | Pediatric Venous and Arterial Noncerebral Thromboembolism in Denmark: A Nationwide Population-Based Study | Tuckuviene R et al., J Pediatr 2011:159:663-669 | Tuckuviene R | - | - | J Pediatr 2011:159:663-669 | 参考資料 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.4 | Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands | van Ommen CH et al., J Pediatr 2001:139:676-681 | van Ommen CH | - | - | J Pediatr 2001:139:676-681 | 参考資料 | - |
| 5.4.5 | INCIDENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN INFANTS AND CHILDREN: DATA FROM THE NATIONAL HOSPITAL DISCHARGE SURVEY | Stein PD et al., J Pediatr 2004:145:563-565 | Stein PD | - | - | J Pediatr 2004:145:563-565 | 参考資料 | - |
| 5.4.6 | Thrombosis<br>A Major Contributor to Global Disease Burden | Raskob GE et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014:34:2363-2371 | Raskob GE | - | - | Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014:34:2363-2371 | 参考資料 | - |
| 5.4.7 | Incidence, Characteristics and Management of Venous Thromboembolism in Japan During 2011 | Ota S et al., Circ J 2018:82:555-560 | Ota S | - | - | Circ J 2018:82:555-560 | 参考資料 | - |
| 5.4.8 | 人口推計（平成30年10月1日現在）全国・年齢別人口 | 総務省統計局　人口推計（平成30年10月1日現在）全国・年齢別人口 | 総務省統計局 | - | - | 人口推計（平成30年10月1日現在）全国・年齢別人口 | 参考資料 | - |
| 5.4.9 | Thrombosis in Children | Macartney CA et al., Semin Thromb Hemost 2011:37(7):763-771 | Macartney CA | - | - | Semin Thromb Hemost 2011:37(7):763-771 | 参考資料 | - |
| 5.4.10 | Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007 | Raffini L et al., Pediatrics 2009:124:1001-1008 | Raffini L | - | - | Pediatrics 2009:124:1001-1008 | 参考資料 | - |
| 5.4.11 | 小児の血栓塞栓症 | 瀧正志、日本血栓止血学会誌　2004:15:349-354 | 瀧正志 | - | - | 日本血栓止血学会誌　2004:15:349-354 | 参考資料 | - |
| 5.4.12 | Antithrombotic Therapy in Neonates and Children | Monagle P et al., Chest 2012:141:e737s-e801s | Monagle P | - | - | Chest 2012:141:e737s-e801s | 参考資料 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.13 | Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Children: First Analyses of the Canadian Registry of VTE | Andrew M et al., Blood 1994:83:1251-1257 | Andrew M | － | － | Blood 1994:83:1251-1257 | 参考資料 | － |
| 5.4.14 | Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children | Chalmers EA, Thromb Res 2006:118:3-12 | Chalmers EA | － | － | Thromb Res 2006:118:3-12 | 参考資料 | － |
| 5.4.15 | Clinical presentation and therapeutic management of venous thrombosis in young children: a retrospective analysis | Chan A et al., Thromb J 2018:16:29 | Chan A | － | － | Thromb J 2018:16:29 | 参考資料 | － |
| 5.4.16 | 本邦における新生児血栓症の最近の動向－2004年度全国調査との比較－ | 川口千晴ら、Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematil 2012:21:5-13 | 川口千晴 | － | － | Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematil 2012:21:5-13 | 参考資料 | － |
| 5.4.17 | ワーファリン錠、ワーファリン顆粒　添付文書、2019年7月改訂 | エーザイ株式会社、ワーファリン錠、ワーファリン顆粒　添付文書、2019年7月改訂 | エーザイ株式会社 | － | － | ワーファリン錠、ワーファリン顆粒　添付文書、2019年7月改訂 | 参考資料 | － |
| 5.4.18 | ヘパリンナトリウム注　添付文書、2016年1月改訂 | 持田製薬株式会社、ヘパリンナトリウム注　添付文書、2016年1月改訂 | 持田製薬株式会社 | － | － | ヘパリンナトリウム注　添付文書、2016年1月改訂 | 参考資料 | － |
| 5.4.19 | 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン　循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：佐地勉）、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン　循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012：89-271 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：佐地勉） | － | － | 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン　循環器病の診断と治療に関するガイドライン2012：89-271 | 参考資料 | － |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.20 | 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）　2019年8月7日発行 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：安河内聰）、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）　2019年8月7日発行 | 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：安河内聰） | － | － | 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）　2019年8月7日発行 | 参考資料 | － |
| 5.4.21 | Management of Stroke in Infants and Children A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young | Roach ES et al., Stroke 2008:39:2644-2691 | Roach ES | － | － | Stroke 2008:39:2644-2691 | 参考資料 | － |
| 5.4.22 | American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism | Monagle P et al., Blood Adv 2018:2:3292-3316 | Monagle P | － | － | Blood Adv 2018:2:3292-3316 | 参考資料 | － |
| 5.4.23 | An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial | Massicotte P et al., Thromb Res 2003:109:85-92 | Massicotte P | － | － | Thromb Res 2003:109:85-92 | 参考資料 | － |
| 5.4.24 | Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? | Chan AKC et al., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:2012:439-443 | Chan AKC | － | － | Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:2012:439-443 | 参考資料 | － |
| 5.4.25 | Paediatric formulations-Getting to the heart of the problem | Standing JF et al., International Journal of Pharmaceutics 2005:300:56-66 | Standing JF | － | － | International Journal of Pharmaceutics 2005:300:56-66 | 参考資料 | － |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.26 | Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence | Richey RH et al., BMC Pediatrics 2013:13:81-88 | Richey RH | - | - | BMC Pediatrics 2013:13:81-88 | 参考資料 | - |
| 5.4.27 | A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice | Richey RH et al., International Journal of Pharmaceutics 2017:518:155-166 | Richey RH | - | - | International Journal of Pharmaceutics 2017:518:155-166 | 参考資料 | - |
| 5.4.28 | 新生児・小児の血栓症 | 落合正行ら、日本臨床 2018:76:1681-1686 | 落合正行 | - | - | 日本臨床 2018:76:1681-1686 | 参考資料 | - |
| 5.4.29 | Development of a Paediatric Population-Based Model of the Pharmacokinetics of Rivaroxaban | Willmann S et al., Clin Pharmacokinet 2014:53:89-102 | Willmann S | - | - | Clin Pharmacokinet 2014:53:89-102 | 参考資料 | - |
| 5.4.30 | Development and Evaluation of a Generic Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Children | Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034 | Edginton AN | - | - | Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034 | 参考資料 | - |
| 5.4.31 | Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation in Pediatric Drug Development | Maharaj AR et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2014:3:e150 | Maharaj AR | - | - | CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2014:3:e150 | 参考資料 | - |
| 5.4.32 | Development of a Physiologically Based Model for Oseltamivir and Simulation of Pharmacokinetics in Neonates and Infants | Parrott N et al., Clin Pharmacokinet 2011:50:613-623 | Parrott N | - | - | Clin Pharmacokinet 2011:50:613-623 | 参考資料 | - |
| 5.4.33 | Regulatory Experience With Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Pediatric Drug Trials | Leong R et al., Clin Pharmacol Ther 2012:91:926-931 | Leong R | - | - | Clin Pharmacol Ther 2012:91:926-931 | 参考資料 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.34 | A Mechanistic Approach for the Scaling of Clearance in Children | Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:683-704 | Edginton AN | - | - | Clin Pharmacokinet 2006:45:683-704 | 参考資料 | - |
| 5.4.35 | Knowledge-driven approaches for the guidance of first-in-children dosing | Edginton AN, Paediatr Anaesth 2011:21:206-213 | Edginton AN | - | - | Paediatr Anaesth 2011:21:206-213 | 参考資料 | - |
| 5.4.36 | Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study | Lensing AW et al., Thrombosis Journal 2018:16:34 | Lensing AW | - | - | Thrombosis Journal 2018:16:34 | 参考資料 | - |
| 5.4.37 | A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine | Schwartz GJ et al., Pediatrics 1976:58:259-263 | Schwartz GJ | - | - | Pediatrics 1976:58:259-263 | 参考資料 | - |
| 5.4.38 | New Equations to Estimate GFR in Children with CKD | Schwartz GJ et al., J Am Soc Nephrol 2009:20:629-637 | Schwartz GJ | - | - | J Am Soc Nephrol 2009:20:629-637 | 参考資料 | - |
| 5.4.39 | 小児慢性腎臓病（小児CKD）診断時の腎機能評価の手引き | 日本小児CKD研究グループ編、小児慢性腎臓病（小児CKD）診断時の腎機能評価の手引き、2014年2月28日 | 日本小児CKD研究グループ | - | - | 小児慢性腎臓病（小児CKD）診断時の腎機能評価の手引き、2014年2月28日 | 参考資料 | - |
| 5.4.40 | Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age | Boer DP et al., Pediatr Nephrol 2010:25:2107-2113 | Boer DP | - | - | Pediatr Nephrol 2010:25:2107-2113 | 参考資料 | - |
| 5.4.41 | Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies | Monagle P et al., Lancet Haematol 2019:6:e500-e509 | Monagle P | - | - | Lancet Haematol 2019:6:e500-e509 | 参考資料 | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 略称 | 著者名 | 試験実施期間 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.42 | Caring for cerebral venous sinus thrombosis in children | Hashmi M et al., J Emerg Trauma Shock 2011:4:389-394 | Hashmi M | - | - | J Emerg Trauma Shock 2011:4:389-394 | 参考資料 | - |
| 5.4.43 | Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism | Bauersachs R et al., N Engl J Med 2010:363:2499-2510 | Bauersachs R | - | - | N Engl J Med 2010:363:2499-2510 | 参考資料 | - |
| 5.4.44 | Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism | Bueller HR et al., N Engl J Med 2012:366:1287-1297 | Bueller HR | - | - | N Engl J Med 2012:366:1287-1297 | 参考資料 | - |
| 5.4.45 | Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies | Prins MH et al., Thromb J 2013:11:21 | Prins MH | - | - | Thromb J 2013:11:21 | 参考資料 | - |
| 5.4.46 | Derivation of the non-inferiority margin for the evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism | Prins MH et al., Thromb J 2013:11:13 | Prins MH | - | - | Thromb J 2013:11:13 | 参考資料 | - |
| 5.4.47 | 第4章 検査・処置の苦痛の緩和 | 日本小児がん看護学会、小児がん看護ケアガイドライン 2012:24-33 | 日本小児がん看護学会 | - | - | 小児がん看護ケアガイドライン 2012:24-33 | 参考資料 | - |
| 5.4.48 | Predictors of venous thromboembolism recurrence and the bleeding events identified using a Japanese healthcare database | Nakamura M et al., J Cardiol 2017:70:155-162 | Nakamura M | - | - | J Cardiol 2017:70:155-162 | 参考資料 | - |
| 5.4.49 | Current Venous Thromboembolism Management and Outcomes in Japan | Nakamura M et al., Circ J 2014:78:708-717 | Nakamura M | - | - | Circ J 2014:78:708-717 | 参考資料 | - |
| 5.4.50 | Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. | Male C et al., Lancet Haematol 2019:7:e18-27 | Male C | - | - | Lancet Haematol 2019:7:e18-27 | 参考資料 | - |