イグザレルト錠2.5mg

に関する資料

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

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　下肢末梢動脈疾患 3
1.5.3　開発の経緯 5
1.5.3.1　品質に関する試験 5
1.5.3.2　非臨床試験 5
1.5.3.3　臨床試験 5
1.5.3.3.1　第Ⅰ相試験／臨床薬理試験 5
1.5.3.3.2　用法・用量設定の根拠となる臨床試験（ATLAS プログラム） 6
1.5.3.3.3　下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、試験 17454） 8
1.5.4　特徴及び有用性 9
1.5.5　医薬品製造販売承認申請 10
1.5.6　その他の適応症に関する臨床開発状況 11
1.5.6.1　動脈硬化性疾患 11
1.5.6.1.1　冠動脈疾患又は末梢動脈疾患の患者を対象とした第Ⅲ相試験（COMPASS 試験、試験 15786） 11
1.5.6.1.2　冠動脈疾患を合併した心不全患者における死亡、心筋梗塞及び脳卒中発症の抑制（COMMANDER 試験、試験 16302） 11
1.5.6.1.3　急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（GEMINI ACS1 試験、試験 17896） 12
1.5.6.2　その他の適応症 12
1.5.7　参考文献 14

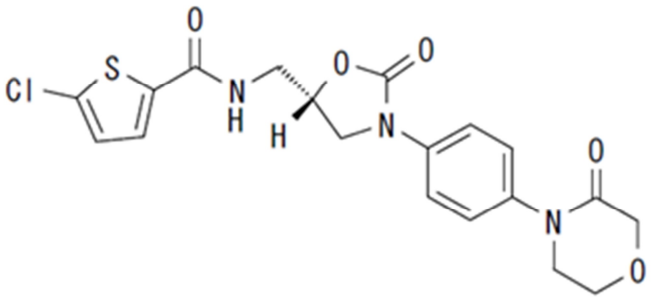
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

Bayer 社は、オキサゾリジン誘導体の中に直接的な第Ｘa 因子阻害作用を有する化合物群が存在することを発見した。リバーロキサバン〔治験成分記号：BAY 59-7939、JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド〕は、構造活性相関の研究によりオキサゾリジン誘導体の中で第Ｘa 因子阻害作用が選択的で強力であることが見出された。また、経口内服後における速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティが示された。

リバーロキサバンの化学構造式を図 1.5- 1 に示す。

図 1.5- 1　リバーロキサバンの化学構造式



リバーロキサバンについては、多数の国内外臨床試験が実施され、その結果において、様々な血栓塞栓性疾患に対する治療及び発症/再発抑制効果が示されている。国内では、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（以下、SPAF）及び「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、VTE-T）の効能・効果が承認されている（表 1.5-1）。

表 1.5- 1　リバーロキサバンの国内承認効能・効果と承認品目

効能・効果	承認日 （最初の品目）	承認品目
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	2012 年 1 月 18 日 [a]	イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 成人：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	2015 年 9 月 24 日 [b]	
小児：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	2021 年 1 月 22 日	イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び 103.4mg

[a] 剤形追加に係る医薬品として、イグザレルト細粒分包が 2015 年 9 月 28 日、イグザレルト OD 錠が 2020 年 8 月 6 日に承認されている。
[b] 当該効能・効果についてのイグザレルト細粒分包の承認日は、2015 年 12 月 2 日である。

1.5.2　下肢末梢動脈疾患

参照項目：2.5.1.1.1
2.5.6.1.2.1

心血管疾患には、末梢動脈疾患（以下、PAD）、冠動脈疾患（以下、CAD）、脳血管障害（以下、CVD）、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症、以下、VTE）等が含まれる。これらの多くは、高血圧、高脂血症及び糖尿病等による動脈硬化が進行した患者や、CAD、PAD 及び脳卒中といったアテローム動脈硬化性疾患の既往を有する患者における心筋梗塞、脳卒中といった血栓性血管イベント、下肢であれば跛行や肢虚血である。

心血管疾患のうち、特に心筋梗塞、脳卒中及び心血管死は重大な心血管イベント（major adverse cardiac event：MACE）とみなされており、アテローム動脈硬化性疾患を有する患者に多く認められる。イベント発現にはプラークの破綻が関与しており、その結果として、アテローム血栓の形成や動脈閉塞に至る。国内外ガイドライン[1, 2, 3, 4, 5]では、PAD、CAD、及び CVD を有する患者に対しては、生活習慣病等の危険因子の管理に加え、アセチルサリチル酸（アスピリン、以下、ASA）等の抗血小板薬を用いる血栓塞栓症の予防が重要とされている。これまで、脂質低下療法及び降圧療法等の危険因子管理が普及したにもかかわらず、国際共同、前向き登録研究 REACH Registry[6]によると、これら疾患のいずれか又は複数を有する患者における心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントの年間累積発現率は 3～9%と、MACE の高い発現リスクが示唆されている。

下肢 PAD については、国内の疫学研究データ[7, 8, 9]から、有病率（40 歳以上）は 1～3%と推定され、人口の高齢化、及び心血管疾患に関する危険因子、特に糖尿病の有病率増加に伴い、患者数は更に増加する可能性が高い。下肢 PAD 患者における心血管イベント及び肢イベントのリスクについては、REACH Registry において、肢切断術の経験のある患者では、経験のない患者と比較して 3 年後の心血管死及び全死亡の発現割合がほぼ 2 倍となること、肢切断術が 1 年以内に

行われた患者では、術後 1 年超経過した患者と比較して、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント、再入院、非致死的心筋梗塞、PAD 増悪、並びに下肢の外科的血行再建術及び肢切断術の各再施行について、高い 3 年間イベント発現率が認められている[10]。また、間歇性跛行を有する患者の 5 年、10 年、15 年の生存率は、それぞれ約 70%、50%、20%、重症肢虚血（CLI）患者では 5 年、10 年の生存率はそれぞれ約 40%、10%とされている[11]。下肢の血行再建術施行後では、術後の心筋梗塞、死亡、肢切断術施行のリスクが高いことも報告されている[12]。

血行再建術による内皮損傷及び異物曝露は、血行再建術後の重大な肢イベント(major adverse limb event：MALE)〔急性肢虚血（ALI）及び切断〕のリスクを上昇させる。現在、血行再建術後の PAD 患者は、抗血栓治療が使用できるものの、依然として MACE 及び MALE のリスクが存在する[13]。

海外のガイドライン[11, 14, 15, 16]では、安定した PAD に対して、心血管リスクの低下を目的とした ASA 又はクロピドグレル単剤での抗血小板療法が推奨されている。しかし、これは大規模な心血管試験での部分集団や PAD に焦点をあてた小規模試験でのエビデンス、並びに専門家の意見によることから、臨床試験及び実臨床上での PAD に対する抗血栓療法は多様になっている[17,18]。大規模比較試験によって症候性 PAD 患者の下肢血行再建術後の心血管のリスクを抗血栓療法が下げたというエビデンスはこれまでなく、外科的血行再建術後の抗血栓療法の役割は明らかではない。

血行再建術後の PAD 患者を対象とし、心血管イベントでの転帰を検討した検証試験として、CASPAR 試験と BOA 試験が報告されている。膝下バイパス術を受けた患者を対象にクロピドグレルと ASA の併用と ASA 単剤を比較した CASPAR 試験では、転帰（バイパスグラフトの閉塞、血行再建術、足首より上の切断、死亡）及び出血においてクロピドグレル追加によるベネフィットは認められなかった[19]。また、鼠径下部バイパス術後の患者を対象とした BOA 試験では、ASA に比べて経口抗凝固薬（phenprocoumon 又は acenocoumarol）の主要評価のグラフト閉塞では有益性は示されず、経口抗凝固薬療法は重大な出血のリスクを増加させた[20]。

現在、症候性 PAD 患者における下肢血行再建術直後の管理は、抗血小板薬単剤療法（SAPT）又は抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）のいずれかが一般的であり、SAPT には ASA 又はクロピドグレルのいずれかが広く用いられている。抗血小板薬は、末梢血管内インターベンション、並びに静脈及び人工バイパスグラフトの後に一般的に使用されるものの、これらの使用による MACE 及び MALE の発現抑制に対する有益性のエビデンスは限られている。国内ガイドライン[3]においても ASA、クロピドグレルが症候性下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する脳心血管イベント予防に対して、シロスタゾールが脳卒中の二次予防に対して、それぞれクラスⅡa で推奨されているが、クラスⅠで推奨されている薬物治療はなく、そのエビデンスは限られている。また、血行再建術後の薬物療法については、詳細には言及されていない。

以上の通り、下肢 PAD の患者においては、血栓性の心血管及び肢イベントの発現リスクは依然として高く、下肢血行再建術直後の管理に有用な薬物療法のエビデンスが求められている。また、その予防及び治療に必要な医療システムの負担は、国内外を問わず大きく、社会の高齢化もあって更に増大する傾向にあることから、新規の治療法に対する医療ニーズは高いと考えられる。

1.5.3　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5- 2 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験

参照項目：2.3.P
2.5.2
2.7.1

イグザレルト錠 2.5mg は、既承認のイグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg から、原薬リバーロキサバン及び添加物の含量を変更した直径 6mm の円形、両凸型のフィルムコーティング錠である。臨床開発全体を通じて、フィルムコーティングの色を除いて、錠剤組成及び製造原理に変更はない。臨床試験には白色又は淡黄色のフィルムコーティング錠を使用し、最終製剤（申請製剤）には淡黄色のフィルムコーティング錠を採用した。フィルムコーティングの基本組成、着色剤の総量及びフィルムコーティングの総量に変更はない。

イグザレルト錠 2.5mg（PTP 包装）の安定性試験を、実生産スケール 6 ロットについて実施し、長期保存試験（36 ヵ月間）及び加速試験（6 ヵ月間）において、安定であることを確認した。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4.1

リバーロキサバンの非臨床試験成績に基づく評価は、イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg の初回承認時（2012 年 1 月、SPAF）に行われている。今回の承認申請効能・効果「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関わる、効力を裏付ける試験については、動脈血栓症モデルに対する効果を含む薬理試験成績を初回承認時に提出済みである。薬物動態試験についても、今回新たに提出すべき資料はない。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 第Ⅰ相試験／臨床薬理試験

参照項目：2.5.2
2.5.3

今回の承認申請に際して、新たに提出する第Ⅰ相試験成績はない。

承認申請効能・効果に対する国際共同第Ⅲ相試験の検討用法・用量（1 回用量 2.5mg）は、既承認効能・効果（SPAF 及び VTE-T）における成人 1 回用量 10 及び 15mg よりも低用量である。この用量範囲の薬物動態は、外国人健康成人男性被験者を対象とした複数の第Ⅰ相試験で検討済みである。バイオアベイラビリティ試験（試験 11273）では、リバーロキサバン錠 5mg を健康成人男性被験者に投与したときの吸収は速やかで、絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。また、リバーロキサバン錠 1.25～80mg（試験 10842）、並びに 2.5、5 及び 10mg（試験 12361）を投与した 2 試験の成績から、空腹時投与時の曝露量に関して、2.5～10mg の用量範囲における用量比例性が示されている〔SPAF 承認時（2012 年 1 月）CTD 5.3.3.1.5、及び成人 VTE-T 承認時（2015 年 9 月）CTD 5.3.1.1.2〕。

1.5.3.3.2 用法・用量設定の根拠となる臨床試験（ATLAS プログラム）

アテローム血栓性心血管イベントの抑制に関するリバーロキサバンの臨床開発は、まず、「急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞又は ST 上昇心筋梗塞）後の患者における血栓性心血管イベントの抑制」について進められ、急性冠症候群（以下、ACS）発症後の患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ATLAS ACS-TIMI 46 試験、試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験、試験 13194）が実施された。これらの試験成績は、アテローム血栓性心血管イベントの長期予防に対するリバーロキサバンの有用性を示唆しており、下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象とする VOYAGER 試験（試験 17454）等の実施に至る根拠の１つとなっている。

1.5.3.3.2.1 急性冠症候群後の患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ATLAS ACS-TIMI 46 試験、試験 11898）

参照項目：2.7.6.2

試験 11898 は、発症後間もない ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、段階的用量漸増、並行群間比較試験であり、2006 年 11 月から 2008 年 9 月にかけて 27 ヵ国で実施された。ASA 単独療法（以下、患者層 1）及び ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用療法（以下、患者層 2）にリバーロキサバンを 6 ヵ月間にわたり上乗せ投与した際の安全性及び有効性が検討された。リバーロキサバンの 1 日用量は 5、10、15 及び 20mg とし、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の検討が行われた。

その結果、1 日用量 5 及び 10mg では 1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与よりも有効性が高く、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、ベネフィットとリスクのバランスが良好な用法・用量であることが示唆された。この成績より、国際共同第Ⅲ相試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験、試験 13194）の検討用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が選択された。

1.5.3.3.2.2 急性冠症候群後の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ATLAS ACS2-TIMI 51 試験、試験 13194）

参照項目：2.7.3.1
2.7.6.3

試験 13194 は、発症後間もない ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験であり、2008 年 11 月から 2011 年 9 月にかけて、日本を含む 44 ヵ国で実施された。試験の主目的は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントを有効性主要評価項目として、ASA 単独療法（患者層 1）あるいは ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用療法（患者層 2）にリバーロキサバン（2.5 及び 5mg 1 日 2 回）を上乗せ投与した際の効果を、プラセボを対照として検証することであった。日本人被験者 400 例を含む 15,526 例を、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群（以下、2.5mg 群）、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与群（以下、5mg 群）及びプラセボ群のいずれかに 1：1：1 で無作為に割付けた。患者層別の被験者数は、患者層 1 が 1,053 例、患者層 2 が 14,473 例であった（全無作為化集団）。

有効性主要評価項目に関する患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群〔患者層 1（2.5mg 群と 5mg 群）＋患者層 2（2.5mg 群と 5mg 群）〕の患者層併合プラセボ群（患者層 1＋患者層 2）に対する優越性が検証された。また、リバーロキサバンの各用量群（患者層 1＋患者層 2）とプラセボ群（患者層 1＋患者層 2）の比較においても、有効性主要評価項目に関するリバー

ロキサバンの優越性がいずれの用量群においても示された。2.5mg 群では心血管死及び全死亡が統計学的に名目上有意に抑制されていた。この効果は患者層 2 においても認められた。患者層 1 では、有効性主要評価項目のイベント発現割合は、プラセボ群の 10.2%に比べて 2.5mg 群で 7.7%、5mg 群で 6.9%と数値上低かった。

安全性主要評価項目である TIMI 出血分類の「大出血〔冠動脈バイパス術（以下、CABG）関連出血を除く〕」の発現割合は総じて低かったが、患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群の発現割合（1.4%）は、患者層併合プラセボ群（0.4%）よりも統計学的に名目上有意に高く、リバーロキサバンの各用量群についても、プラセボ群（0.4%）と比較して統計学的に名目上有意に高かった。患者層 1 における TIMI 出血分類の「大出血（CABG 関連出血を除く）」の発現割合は、用量群併合リバーロキサバン群：0.9%（6/685 例）、2.5mg 1 日 2 回投与群：0.6%（2/343 例）、5mg 1 日 2 回投与群：1.2%（4/342 例）及びプラセボ群：0.0%（0/352 例）と各群における事象の発現割合は低かったものの、発現割合に関して患者層併合と同様の傾向がみられた。患者層 2 においても、リバーロキサバン各群でプラセボ群よりも高い安全性主要評価項目の発現割合が認められた。出血事象以外の有害事象の発現については、リバーロキサバン各群とプラセボ群の間に明らかな差はみられなかった。

試験 11898 及び試験 13194 の併合解析において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 75～100mg/日との併用群を ASA 単剤投与群と比較したところ、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現に関して、統計学的に名目上有意な抑制が認められた。抗血小板薬単剤療法を受けているにもかかわらず、依然として心血管イベントの発現リスクが高い動脈硬化性疾患の患者において、ASA 75～100mg/日へのリバーロキサバン上乗せ投与が高いベネフィットをもたらす可能性が示唆された。これを受けて、PAD を含むアテローム動脈硬化性疾患に対するリバーロキサバンの ASA を含む抗血小板療法の上乗せ投与が検討されることとなった（1.5.3.3.3、1.5.6）。

なお、試験 11898 及び試験 13194 で検討した ACS 患者に対する使用については、2013 年 5 月に当時の欧州連合加盟国 27 ヵ国では「ASA のみとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかと ASA との併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果に対して承認された。この承認効能・効果は、試験 13194 の被験者のうち、心臓バイオマーカーの上昇を示した患者集団（脳卒中及び一過性脳虚血発作の既往のない患者）では、全体集団と比較してリバーロキサバン投与のベネフィットとリスクのバランスが全体集団よりも特に良好であったことに基づいている。2021 年 6 月 15 日の時点で、急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制に関する効能・効果が 80 ヵ国以上で承認されている。

1.5.3.3.3 下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、試験 17454）

参照項目：2.5.4
2.5.5
2.5.6
2.7.3
2.7.4
2.7.6.1

試験 17454 は、アテローム動脈硬化性疾患の 1 つである PAD の患者の中でも特に血栓性心血管及び肢イベントの発現リスクが高い患者を対象として実施された。動脈硬化性疾患を有する患者におけるアテローム血栓性イベントの発現リスク低減のために、ACS からの適応拡大を目的として計画、実施された複数の第Ⅲ相試験のうちのひとつである（1.5.6.1）。ACS 患者を対象とした ATLAS プログラムの結果に基づき、ASA 等の抗血小板薬に上乗せ投与する場合のリバーロキサバンの用法・用量としては、2.5mg 1 日 2 回投与が選択された。国内での実施に際して、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、相談年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行い、協議内容を踏まえて、日本も参加することとした。

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験として、2015 年 8 月から 2019 年 11 月にかけて、日本を含む 34 ヵ国で実施された。下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者を対象に、重大な血栓性血管イベント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント）の発現リスク抑制効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証した。被験者には、ASA 100mg 1 日 1 回投与が行われ、クロピドグレルの追加投与が血行再建術後最長 30 日間（あるいは、治験責任（分担）医師の判断により最長 6 ヵ月まで）が原則として許容された。

日本人被験者 459 例を含む 6,564 例を、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群又はそのプラセボ群のいずれかに 1：1 で無作為に割り付け、治験薬が ASA 100mg 1 日 1 回及び血行再建術施行後に許容するクロピドグレルに上乗せ投与された。治験薬を投与された被験者数は全体集団でリバーロキサバン群：3,256 例、プラセボ群：3,248 例（日本人集団でリバーロキサバン群：229 例、プラセボ群：229 例）であった。

有効性主要評価項目である心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントに関して、有効性の主解析のカットオフ日までの発現割合〔Intention-to-treat 解析対象集団（以下、ITT）〕は、リバーロキサバン群で 15.5％（508/3,286 例）、プラセボ群で 17.8％（584/3,278 例）、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 6.81 及び 8.01 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対するハザード比（以下、HR）は 0.85〔95％信頼区間（以下、95％CI）：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕であり、プラセボ群に対するリバーロキサバン群の優越性が示された。有効性主要評価項目の各構成要素の中では、リバーロキサバン群の最大の効果は急性肢虚血で認められ、急性肢虚血におけるプラセボ群に対する HR は 0.67〔95％CI：0.55～0.82、p=0.0001（両側 Log-rank 検定）〕であった。その他の構成要素については、心血管死を除き、プラセボ群に対する HR の点推定値は 1 を下回っていた。一方、リバーロキサバン群ではプラセボ群よりも心血管死及び全死亡が多く認められた。両群とも、その半数以上は治験薬の最終投与後 3 日以降に認められ、特に最終投与後 30 日超の期間の事象が多かった。治験薬の最終投与後 2 日目までの期間（以下、On-

treatment 期間）では、心血管死及び全死亡の HR の点推定値は 1 を下回った〔安全性解析対象集団（以下、SAF）〕。

安全性主要評価項目である TIMI 出血分類の「大出血」の On-treatment 期間における発現割合（SAF）は総じて低く、リバーロキサバン群で 1.9%（62/3,256 例）、プラセボ群で 1.4%（44/3,248 例）であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.96 及び 0.67 であった（HR：1.43、95%CI：0.97～2.10）。TIMI 分類の「大出血」のカテゴリー別では、「致死的出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.2%、プラセボ群で 0.2%であり、発現率（100 人年あたり）は、両投与群共に 0.09 であった（HR：1.02、95%CI：0.33～3.15）。「頭蓋内出血」の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%、プラセボ群で 0.5%であり、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.20 及び 0.26 であった（HR：0.78、95%CI：0.38～1.61）。「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）は、リバーロキサバン群でプラセボ群と比較して多く発現した。本試験で観察された有害事象において、新たな安全性シグナルは確認されなかった（SAF）。

ベネフィットとリスクのバランスを評価するために、有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の累積イベント発現率を検討した結果、リバーロキサバン群ではプラセボ群と比較して、有効性評価項目の発現（10,000 人年あたり）は 120 例少なく、安全性主要評価項目の発現（10,000 人年あたり）は 40 例多かった（ITT、有効性の主解析のカットオフ日まで）。有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の結果を対比した場合、リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与の有益性は、TIMI 分類の「大出血」リスク増加の有害性を上回ると判断された。この良好なベネフィットとリスクのバランスは、On-treatment 期間（SAF）での解析でも一貫して認められた（2.5.6）。

1.5.4　特徴及び有用性

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 100mg 1 日 1 回に上乗せしたときの ASA 100mg 1 日 1 回単剤療法に対する有効性及び安全性を検討した結果、以下に示すリバーロキサバンの特徴が示された。

- 有効性主要評価項目とした心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントの発現リスクにおいて、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法の ASA 100mg 1 日 1 回単剤療法に対する優越性が示され（HR：0.85、95%CI：0.76～0.96）、リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与のベネフィットが示された。

- 有効性主要評価項目の 5 つの構成要素のうち 4 つにおいて、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法の ASA 100mg 1 日 1 回単剤療法に対する発現リスクの数値的な低減が示され、最大の効果は急性肢虚血（HR：0.67、95%CI：0.55～0.82）で認められた。リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与による治療効果には、肢イベントの発現リスク低減の寄与が大きかった。

- 有効性主要評価項目の構成要素のうち、心血管死については、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回の併用療法の ASA 100mg 1 日 1 回単剤療法に対する発現リスクの数値的な増加が認められた（HR：1.14、95%CI：0.93～1.40）。心血管死の多くは、治験薬投与終了後、特に投与終了後 30 日超の期間で認められたものであった。

- 安全性主要評価項目としたTIMI分類の「大出血」において、リバーロキサバン2.5mg 1日2回＋ASA 100mg 1日1回の併用療法のASA 100mg 1日1回単剤療法に対するHRは1.43（95%CI：0.97～2.10）であった。

- リバーロキサバンの上乗せによるTIMI分類の「大出血」のリスク増加には、「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL以上のヘモグロビン値の低下又は15%以上のヘマトクリット値の低下）が、リバーロキサバン群でプラセボ群と比較して多く発現したことが寄与していた。一方で、「致死的出血」及び「頭蓋内出血」については、リバーロキサバン2.5mg 1日2回＋ASA 100mg 1日1回の併用療法のASA 100mg 1日1回単剤療法に対する発現リスクの増加は示されなかった。

- 有効性主要評価項目と安全性主要評価項目の累積イベント発現率の推移を検討した結果、リバーロキサバン投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

以上のとおり、従来、下肢血行再建術施行後のPAD患者に対する経口抗血栓療法の選択肢は、抗血小板薬の単剤療法及び一部の患者に対するASAとクロピドグレル等との併用療法に限られていたが、リバーロキサバンとASAの併用療法（PADの血行再建術施行後はクロピドグレルも許容）による新たな治療パラダイムにより患者が受ける恩恵は大きく、当該適応における第一選択薬と位置付けられる薬剤になると考えられる。

1.5.5　医薬品製造販売承認申請

国外では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）の成績に基づき、「下肢血行再建術施行後のPAD患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」に係る効能・効果について、2020年8月に欧州連合加盟国27ヵ国で中央認可方式による承認申請が行われ、米国においても2020年10月に承認申請が行われた。いずれも、2021年8月31日までに両地域で承認されている。

国内においても、上述の臨床試験で構成する臨床データパッケージ（2.5.1、2.7.3.1.1及び2.7.4.1.1）により、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に対するリバーロキサバンの有用性が確認されたものと判断し、以下に示す申請区分による、効能・効果及び用法・用量を追加するための承認申請を行うこととした（表1.5- 2）。

表1.5- 2　承認申請効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品、（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
販売名	イグザレルト錠2.5mg
一般名	リバーロキサバン（JAN）
効能・効果	下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
用法・用量［a］	通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

［a］リバーロキサバン2.5mg 1日2回と併用するASAの用法・用量は、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する注意」の項に“アスピリン（81～100mg/日）と併用すること”と記載した。

1.5.6　その他の適応症に関する臨床開発状況

1.5.6.1 動脈硬化性疾患

ACS 患者を対象とした ATLAS プログラムの結果に基づき、アテローム動脈硬化性疾患の患者に対する血栓性心血管イベントの発現リスク低減を目的として、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 等の抗血小板薬に上乗せ投与する治療法が、試験 17454 以外に 3 つの臨床試験で検討された。以下に、これら臨床試験の概要を示す。

1.5.6.1.1 冠動脈疾患又は末梢動脈疾患の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（COMPASS 試験、試験 15786）

参照項目：2.7.6.4

試験 15786 は CAD 又は PAD の患者を対象に、無作為化、二重盲検、実薬/プラセボ対照、ダブルダミー、イベント主導型、並行群間比較試験として実施され、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントに関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回併用投与（A 群）、並びにリバーロキサバン 5mg 1 日 2 回単剤投与（B 群）の各治療法による発現リスク低減効果が ASA 100mg 1 日 1 回単剤投与（C 群）と比較検討された。機構との[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、相談年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行ったうえで、日本も参加した。

抗血栓療法の 3 群比較の結果、有効性主要評価項目である心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の複合エンドポイントのイベント発現リスク低減効果に関して、A 群の C 群に対する優越性が示された〔HR：0.76（95%CI：0.66～0.86）、ITT〕。B 群の治療効果は C 群と比較して統計学的に有意でなかった。安全性主要評価項目である修正国際血栓止血学会分類の「重大な出血」の発現率（100 人年あたり）は A 群で 1.67、B 群で 1.48、C 群で 0.98 であった。リバーロキサバンに新たな副作用は認められなかった。

1.5.6.1.2 冠動脈疾患を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（COMMANDER 試験、試験 16302）

参照項目：2.7.6.5

試験 16302 は、CAD を合併した非代償性心不全発現後の心不全患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験として実施され、利尿薬、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬/血管拡張薬等に加え、ASA（又は必要に応じてその他の抗血小板薬）を用いる標準治療に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を上乗せ投与した場合の死亡、心筋梗塞及び脳卒中の発現リスク低減効果がプラセボと比較検討された。機構との[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、相談年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行ったうえで、日本も参加した。

有効性主要評価項目である全死亡、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントの発現率（100 人年あたり）は、リバーロキサバン群で 13.44、プラセボ群で 14.27 であった（HR：0.94、95% CI：0.84～1.05、ITT）。安全性主要評価項目である、「致死的出血」又は「永続的な障害に陥る可能性のある重要な臓器における出血［頭蓋内出血、髄腔内出血、眼内出血（硝子体又は網膜）、心嚢内出血、関節内出血、後腹膜出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血］」の

複合エンドポイントの発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 0.44、プラセボ群で 0.55 と、いずれの投与群においても低かった。リバーロキサバンの新たな安全性に関する問題は認められなかった。

1.5.6.1.3 急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（GEMINI ACS1 試験、試験 17896）

参照項目：2.7.6.6

試験 17896 は、発症後間もない ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験であり、$P2Y_{12}$受容体拮抗薬（クロピドグレル 75mg 1 日 1 回又はチカグレロル 90mg 1 日 2 回のいずれか）1 剤と 180～360 日間併用投与したときのリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の安全性及び有効性が ASA 100mg 1 日 1 回と比較検討された。機構との[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、相談年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行ったうえで、日本も参加した。

主要評価項目である TIMI 出血分類の「臨床的に意味のある出血〔冠動脈バイパス術（CABG）関連出血を除く〕」の発現割合について、リバーロキサバン群では ASA 群に比べてクロピドグレルの層及びチカグレロルの層ともに、発現割合の増加は示唆されなかった。有効性についても心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又はステント血栓症の複合エンドポイントを探索的評価項目として検討した結果、その発現割合はリバーロキサバン群で 5.0%、ASA 群で 4.7%と、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

1.5.6.2 その他の適応症

「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」以外の小児適応の開発として、リバーロキサバンを国際的に共同開発している Janssen Research Development 社の主導により「Fontan 手術後の機能的単心室症の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関する国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE 試験、試験 18226）を実施した（小児の VTE-T の効能追加承認時 CTD 1.5.7）。機構との[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行ったうえで、日本も参加した。試験 18226 は 2020 年に終了し、米国においては、2021 年 6 月に「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び「Fontan 手術後の機能的単心室症の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の承認申請が行われ、同年 12 月に両適応症が承認されている。

図 1.5- 2　リバーロキサバンの開発の経緯

試験		実施	[redacted]
項目			
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外	
安定性	原薬		
	製剤		
臨床試験	第Ⅱ相(ACS)[*]	国外	
	第Ⅲ相(ACS)[*]	国際共同	
	第Ⅲ相(下肢血行再建術後PAD)		

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

[*]　参考資料

1.5.7　参考文献

1) Smith SC et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:2432-2446

2) 伊藤貞嘉ら、脳血管障害、慢性腎臓病、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン（2014 年改訂版）

3) 宮田哲郎ら、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）

4) 木村一雄ら、急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）

5) 木村一雄ら、2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法

6) Steg PG et al., JAMA 2007:297:1197-1206

7) Usui T et al., J Atheroscler Thromb 2011:18:705-712

8) Ohnishi H et al., J Atheroscler Thromb 2010:17:751-758

9) Fujiwara T et al., Atherosclerosis 2004:177:83-88

10) Abola MT et al., Atherosclerosis 2012:221:527-535

11) Norgen L et al., J Vasc Surg 2007:45:S5-S67

12) Vogel TR et al., J Vasc Surg 2011:54:109-115

13) Schindewolf M et al., Angiology 2020:71:773-790

14) Aboyans V et al., European Heart Journal 2018:39:763–816

15) Alonso-Coello P et al., Chest 2012:141:e669S-690S

16) Gerhard-Herman MD et al., J Am Coll Cardiol 2017:69:1465-1508

17) Capell WH et al., American Heart Journal 2018:199:83-91

18) Amer MR et al., Vascular and Endovascular Surgery 2019:53:325-336

19) Belch JJ et al., J Vasc Surg 2010:52:825-833

20) Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group, Lancet 2000:355:346-351

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

外国では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）の成績に基づき、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」に係る効能・効果について、2020 年 8 月に欧州連合加盟国 27 ヵ国で中央認可方式による承認申請が行われ、米国においても 2020 年 10 月に承認申請が行われた。2022 年 3 月時点で欧州連合及び米国を含む 30 以上の国又は地域で承認を取得している。

外国で承認されている効能・効果は、表 1.6.1- 1 に示す。

表 1.6.1- 1　リバーロキサバンの承認効能・効果、承認製剤及び承認国数表（2022 年 3 月時点）

効能・効果	承認製剤	承認国数
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制[d]	錠剤 2.5mg	欧州連合等、80 ヵ国以上[a]
冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制[e]	錠剤 2.5mg	欧州連合及び米国等、90 ヵ国以上[b]
非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	錠剤 15mg 及び 20mg[f]	欧州連合及び米国等、120 ヵ国以上[b]
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制	錠剤 15mg 及び 20mg	欧州連合及び米国等、120 ヵ国以上[b]
下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	錠剤 10mg	欧州連合及び米国等、120 ヵ国以上[b]
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制（6 ヵ月間以上の抗凝固療法終了後）	錠剤 10mg	欧州連合及び米国等、50 ヵ国以上[a]
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制(小児)	錠剤 15mg 及び 20mg シロップ剤 1mg/mL	欧州連合及び米国等、30 ヵ国以上[c]
Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD)患者における血栓予防	錠剤 10mg シロップ剤 1mg/mL	米国

[a] 英国、ドイツ、フランスを含む

[b] 英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む

[c] 英国、ドイツ、フランス、カナダを含む

[d] 欧州連合における承認効能・効果は、「アセチルサリチル酸（ASA）のみとの併用、又は ASA とクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとの併用投与による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」である。

[e] 欧州連合における承認効能・効果は、「アセチルサリチル酸（ASA）との併用投与による虚血性イベントのリスクが高い成人冠動脈疾患（CAD）患者又は成人症候性末梢動脈疾患（PAD）患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」である。米国における承認効能・効果は、国際共同第Ⅲ相試験（試験 15786）の試験成績に基づく効能追加承認時(2018 年 10 月)は「慢性

CAD 患者及び PAD 患者における主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）のリスクの低減」であったが、試験 17454 に基づく効能追加承認（2021 年 8 月）後、「成人 CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減」及び「成人 PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減」に変更された。

[f] 台湾では、10mg 錠も、当該効能・効果で、腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス≦49mL/min）に対する使用が承認されている。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

欧州連合の製品概要（Summary of Product Characteristics）、米国の添付文書（Prescribing information）、及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

なお、イグザレルト錠、イグザレルト細粒分包、並びにイグザレルト OD 錠各 10mg 及び 15mg の国内承認効能・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」及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対応する効能・効果の承認を国外で取得している製剤は、Xarelto 錠 15mg 及び 20mg である。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 2.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 2.5 mg rivaroxaban.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 33.92 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Light yellow, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "2.5" and a triangle on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xarelto, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA) alone or with ASA plus clopidogrel or ticlopidine, is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients after an acute coronary syndrome (ACS) with elevated cardiac biomarkers (see sections 4.3, 4.4 and 5.1).

Xarelto, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with coronary artery disease (CAD) or symptomatic peripheral artery disease (PAD) at high risk of ischaemic events.

4.2 Posology and method of administration

Posology
The recommended dose is 2.5 mg twice daily.

- *ACS*

Patients taking Xarelto 2.5 mg twice daily should also take a daily dose of 75 - 100 mg ASA or a daily dose of 75 - 100 mg ASA in addition to either a daily dose of 75 mg clopidogrel or a standard daily dose of ticlopidine.

Treatment should be regularly evaluated in the individual patient weighing the risk for ischaemic events against the bleeding risks. Extension of treatment beyond 12 months should be done on an individual patient basis as experience up to 24 months is limited (see section 5.1).

Treatment with Xarelto should be started as soon as possible after stabilisation of the ACS event (including revascularisation procedures); at the earliest 24 hours after admission to hospital and at the time when parenteral anticoagulation therapy would normally be discontinued.

- *CAD/PAD*

Patients taking Xarelto 2.5 mg twice daily should also take a daily dose of 75 - 100 mg ASA.

In patients after a successful revascularisation procedure of the lower limb (surgical or endovascular including hybrid procedures) due to symptomatic PAD, treatment should not be started until haemostasis is achieved (see section 5.1).

Duration of treatment should be determined for each individual patient based on regular evaluations and should consider the risk for thrombotic events versus the bleeding risks.

- *ACS, CAD/PAD*

Co-administration with antiplatelet therapy
In patients with an acute thrombotic event or vascular procedure and a need for dual antiplatelet therapy, the continuation of Xarelto 2.5 mg twice daily should be evaluated depending on the type of event or procedure and antiplatelet regimen.

Safety and efficacy of Xarelto 2.5 mg twice daily in combination with dual antiplatelet therapy have been studied in patients

- with recent ACS in combination with ASA plus clopidogrel/ticlopidine (see section 4.1), and
- after recent revascularisation procedure of the lower limb due to symptomatic PAD in combination with ASA and, if applicable, short-term clopidogrel use (see sections 4.4 and 5.1)

Missed dose
If a dose is missed the patient should continue with the regular dose as recommended at the next scheduled time. The dose should not be doubled to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto
When converting patients from VKAs to Xarelto, International Normalised Ratio (INR) values could be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.
In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.

Special populations
Renal impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).
No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) (see section 5.2).

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

Elderly population
No dose adjustment (see sections 4.4 and 5.2)
The risk of bleeding increases with increasing age (see section 4.4).

Body weight
No dose adjustment (see sections 4.4 and 5.2)

Gender
No dose adjustment (see section 5.2)

Paediatric population
The safety and efficacy of Xarelto 2.5 mg tablets in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto 2.5 mg tablets are not recommended for use in children below 18 years of age.

Method of administration
Xarelto is for oral use.
The tablets can be taken with or without food (see sections 4.5 and 5.2).

Crushing of tablets
For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally.
The crushed tablet may also be given through gastric tubes (see sections 5.2 and 6.6).

4.3 Contraindications

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

Active clinically significant bleeding.

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

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

Concomitant treatment of ACS with antiplatelet therapy in patients with a prior stroke or a transient ischaemic attack (TIA) (see section 4.4).

Concomitant treatment of CAD/PAD with ASA in patients with previous haemorrhagic or lacunar stroke, or any stroke within a month (see section 4.4).

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

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

In ACS patients, efficacy and safety of Xarelto 2.5 mg twice daily have been investigated in combination with the antiplatelet agents ASA alone or ASA plus clopidogrel/ticlopidine.
In patients at high risk of ischaemic events with CAD/PAD, efficacy and safety of Xarelto 2.5 mg twice daily have been investigated in combination with ASA.
In patients after recent revascularisation procedure of the lower limb due to symptomatic PAD, efficacy and safety of Xarelto 2.5 mg twice daily have been investigated in combination with the antiplatelet agent ASA alone or ASA plus short-term clopidogrel. If required, dual antiplatelet therapy with clopidogrel should be short-term; long-term dual antiplatelet therapy should be avoided (see section 5.1).

Treatment in combination with other antiplatelet agents, e.g. prasugrel or ticagrelor, has not been studied and is not recommended.

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

Haemorrhagic risk
As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs (see section 4.9).

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment on top of single or dual anti-platelet therapy. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. Therefore, the use of Xarelto in combination with dual antiplatelet therapy in patients at known increased risk for bleeding should be balanced against the benefit in terms of prevention of atherothrombotic events. In addition these patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

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

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

In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations Xarelto is to be used with caution (see section 4.5).

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

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA) and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see sections 4.5 and 5.1).
Patients treated with Xarelto and antiplatelet agents should only receive concomitant treatment with NSAIDs if the benefit outweighs the bleeding risk.

Other haemorrhagic risk factors
As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:
- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

It should be used with caution in ACS and CAD/PAD patients:
- ≥ 75 years of age if co-administered with ASA alone or with ASA plus clopidogrel or ticlopidine. The benefit-risk of the treatment should be individually assessed on a regular basis.
- with lower body weight (< 60 kg) if co-administered with ASA alone or with ASA plus clopidogrel or ticlopidine.
- CAD patients with severe symptomatic heart failure. Study data indicate that such patients may benefit less from treatment with rivaroxaban (see section 5.1).

Patients with cancer
Patients with malignant disease may simultaneously be at higher risk of bleeding and thrombosis. The individual benefit of antithrombotic treatment should be weighed against risk for bleeding in patients with active cancer dependent on tumour location, antineoplastic therapy and stage of disease. Tumours located in the gastrointestinal or genitourinary tract have been associated with an increased risk of bleeding during rivaroxaban therapy.
In patients with malignant neoplasms at high risk of bleeding, the use of rivaroxaban is contraindicated (see section 4.3).

Patients with prosthetic valves
Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.

Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for

patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

Patients with prior stroke and/or TIA

Patients with ACS

Xarelto 2.5 mg is contraindicated for the treatment of ACS in patients with a prior stroke or TIA (see section 4.3). Few ACS patients with a prior stroke or TIA have been studied but the limited efficacy data available indicate that these patients do not benefit from treatment.

Patients with CAD/PAD

CAD/PAD patients with previous haemorrhagic or lacunar stroke, or an ischaemic, non-lacunar stroke with in the previous month were not studied (see section 4.3).
Patients after recent revascularisation procedures of the lower limb due to symptomatic PAD with a previous stroke or TIA were not studied. Treatment with Xarelto 2.5 mg should be avoided in these patients receiving dual antiplatelet therapy.

Spinal/epidural anaesthesia or puncture

When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of Xarelto 2.5 mg and antiplatelet agents in these situations. Platelet aggregation inhibitors should be discontinued as suggested by the manufacturer's prescribing information.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low (see section 5.2). However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention

If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto 2.5 mg should be stopped at least 12 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician. If a patient is to undergo elective surgery and anti-platelet effect is not desired, platelet aggregation inhibitors should be discontinued as directed by the manufacturer's prescribing information.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.
Xarelto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population

Increasing age may increase haemorrhagic risk (see sections 5.1 and 5.2).

Dermatological reactions

Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g.

spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.

Information about excipients
Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dosage unit, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

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

Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.
Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see sections 4.3 and 4.4).

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

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitantly used in the rivaroxaban clinical programme, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups.

Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.
No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers
Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50% decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

Other concomitant therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.
No clinically relevant interaction with food was observed (see section 4.2).

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen pivotal phase III studies (see Table 1).

Overall, 69,608 adult patients in nineteen phase III studies and 412 paediatric patients in two phase II and one phase III studies were exposed to rivaroxaban.

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

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of VTE in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in term neonates and children aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment	329	Body weight-adjusted dose to achieve a similar exposure as that observed in adults treated for DVT with 20 mg rivaroxaban once daily	12 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
	3,256**	5 mg co-administered with ASA	42 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban
** From the VOYAGER PAD study

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and 'Description of selected adverse reactions' below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed adult and paediatric phase III studies

Indication	Any bleeding	Anaemia
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in term neonates and children aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment	39.5% of patients	4.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**
	8.38 per 100 patient years #	0.74 per 100 patient years*** #

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.
** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied
*** A selective approach to adverse event collection was applied
# From the VOYAGER PAD study

Tabulated list of adverse reactions
The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto in adult and paediatric patients are summarised in Table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10)
common (≥ 1/100 to < 1/10)
uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
very rare (< 1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All adverse reactions reported in adult patients in phase III clinical studies or through post-marketing use* and in two phase II and one phase III studies in paediatric patients

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[A], thrombocytopenia			
Immune system disorders				
	Allergic reaction, dermatitis allergic, angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	
Nervous system disorders				
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope			
Eye disorders				
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)				
Cardiac disorders				
	Tachycardia			
Vascular disorders				
Hypotension, haematoma				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis, haemoptysis				
Gastrointestinal disorders				
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[A], diarrhoea, vomiting[A]	Dry mouth			
Hepatobiliary disorders				
Increase in transaminases	Hepatic impairment, increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase[A], increased GGT[A]	Jaundice, bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), cholestasis, hepatitis (incl. hepatocellular injury)		

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome	
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity[A]	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage		Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders				
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[B]), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)				Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions				
Fever[A], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema[A]		
Investigations				
	Increased LDH[A], increased lipase[A], increased amylase[A]			
Injury, poisoning and procedural complications				
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion[A]		Vascular pseudoaneurysm[C]		

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

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

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

* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied in selected phase III studies. The incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse drug reaction was identified after analysis of these studies.

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

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

4.9 Overdose

Rare cases of overdose up to 1,960 mg have been reported. In case of overdose, the patient should be observed carefully for bleeding complications or other adverse reactions (see section "Management of bleeding"). Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.
A specific reversal agent (andexanet alfa) antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is available (refer to the Summary of Product Characteristics of andexanet alfa).
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, either the administration of a specific factor Xa inhibitor reversal agent (andexanet alfa), which antagonises the pharmacodynamic effect of rivaroxaban, or a specific procoagulant reversal agent, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa), should be considered. However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section 5.1).

Protamine sulphate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and

aprotinin in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

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

Pharmacodynamic effects
Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.
In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects (n=22), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section 4.9).
The activated partial thomboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated, rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor-Xa tests (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety
ACS
The rivaroxaban clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of rivaroxaban for the prevention of cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI) or stroke in subjects with a recent ACS (ST-elevation myocardial infarction [STEMI], non- ST-elevation myocardial infarction [NSTEMI] or unstable angina [UA]). In the pivotal double-blind ATLAS ACS 2 TIMI 51 study, 15,526 patients were randomly assigned in a 1:1:1 fashion to one of three treatment groups: rivaroxaban 2.5 mg orally twice daily, 5 mg orally twice daily or to placebo twice daily co-administered with ASA alone or with ASA plus a thienopyridine (clopidogrel or ticlopidine). Patients with an ACS under the age of 55 had to have either diabetes mellitus or a previous MI. The median time on treatment was 13 months and overall treatment duration was up to almost 3 years. 93.2% of patients received ASA concomitantly plus thienopyridine treatment and 6.8% ASA only. Among patients receiving dual anti-platelets therapy 98.8% received clopidogrel, 0.9% received ticlopidine and 0.3% received prasugrel. Patients received the first dose of rivaroxaban at a minimum of 24 hours and up to 7 days (mean 4.7 days) after admission to the hospital, but as soon as possible after stabilisation of the ACS event, including revascularisation procedures and when parenteral anticoagulation therapy would normally be discontinued.
Both the 2.5 mg twice daily and the 5 mg twice daily regimens of rivaroxaban were effective in further reducing the incidence of CV events on a background of standard antiplatelet care. The 2.5 mg twice daily regimen reduced mortality, and there is evidence that the lower dose had lower bleeding risks, therefore rivaroxaban 2.5 mg twice daily co-administered with acetylsalicylic acid (ASA) alone

or with ASA plus clopidogrel or ticlopidine is recommended for the prevention of atherothrombotic events in adult patients after an ACS with elevated cardiac biomarkers.
Relative to placebo, rivaroxaban significantly reduced the primary composite endpoint of CV death, MI or stroke. The benefit was driven by a reduction in CV death and MI and appeared early with a constant treatment effect over the entire treatment period (see Table 4 and Figure 1). Also the first secondary endpoint (all-cause death, MI or stroke) was reduced significantly. An additional retrospective analysis showed a nominally significant reduction in the incidence rates of stent thrombosis compared with placebo (see Table 4). The incidence rates for the principal safety outcome (non-coronary artery bypass graft (CABG) TIMI major bleeding events) were higher in patients treated with rivaroxaban than in patients who received placebo (see Table 6). However the incidence rates were balanced between rivaroxaban and placebo for the components of fatal bleeding events, hypotension requiring treatment with intravenous inotropic agents and surgical intervention for ongoing bleeding.
In Table 5 the efficacy results of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) are presented. The safety results in this subgroup of patients undergoing PCI were comparable to the overall safety results.
Patients with elevated biomarkers (troponin or CK-MB) and without a prior stroke/TIA constituted 80% of the study population. The results of this patient population were also consistent with the overall efficacy and safety results.

Table 4: Efficacy results from phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Study population	**Patients with a recent acute coronary syndrome** [a)]	
Treatment dose	**Rivaroxaban 2.5 mg, twice daily, N=5,114 n (%) Hazard Ratio (HR) (95% CI) p-value** [b)]	**Placebo N=5,113 n (%)**
Cardiovascular death, MI or stroke	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) p = 0.020*	376 (7.4%)
All-cause death, MI or stroke	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) p = 0.016*	386 (7.5%)
Cardiovascular death	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) p = 0.002**	143 (2.8%)
All-cause death	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) p = 0.002**	153 (3.0%)
MI	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) p = 0.270	229 (4.5%)
Stroke	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) p = 0.562	41 (0.8%)
Stent thrombosis	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) p = 0.033**	87 (1.7%)

a) modified intent to treat analysis set (intent to treat total analysis set for stent thrombosis)
b) vs placebo; Log-Rank p-value
* statistically superior
** nominally significant

Table 5: Efficacy results from phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 in patients undergoing PCI

Study population	**Patients with recent acute coronary syndrome undergoing PCI** [a)]	
Treatment dose	**Rivaroxaban 2.5 mg, twice daily, N=3114 n (%) HR (95% CI) p-value** [b)]	**Placebo N=3096 n (%)**
Cardiovascular death, MI or stroke	153 (4.9%) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3%)
Cardiovascular death	24 (0.8%) 0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	45 (1.5%)
All-cause death	31 (1.0%) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6%)
MI	115 (3.7%) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6%)
Stroke	27 (0.9%) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7%)
Stent thrombosis	47 (1.5%) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3%)

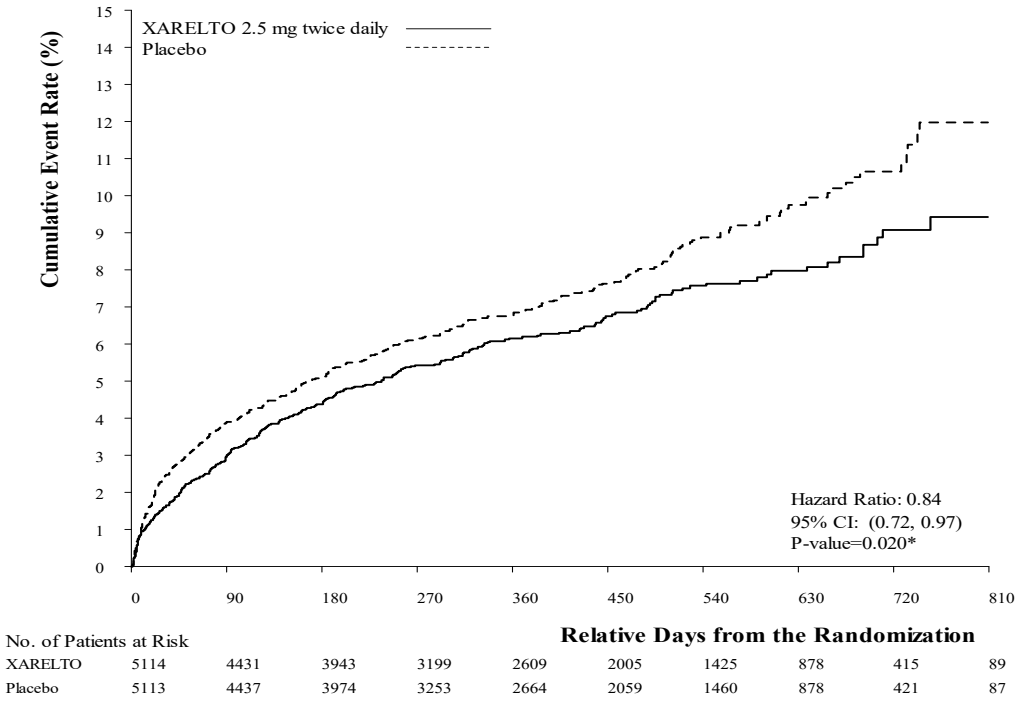
a) modified intent to treat analysis set (intent to treat total analysis set for stent thrombosis)
b) vs placebo; Log-Rank p-value
** nominally significant

Table 6: Safety results from phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Study population	**Patients with recent acute coronary syndrome** [a)]	
Treatment dose	**Rivaroxaban 2.5 mg, twice daily, N=5,115 n (%) HR (95% CI) p-value** [b)]	**Placebo N=5,125 n(%)**
Non-CABG TIMI major bleeding event	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4%)
Fatal bleeding event	6 (0.1%) 0.67 (0.24, 1.89) p = 0.450	9 (0.2%)
Symptomatic intracranial haemorrhage	14 (0.3%) 2.83 (1.02, 7.86) p = 0.037	5 (0.1%)
Hypotension requiring treatment with intravenous inotropic agents	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Surgical intervention for ongoing bleeding	7 (0.1%)	9 (0.2%)
Transfusion of 4 or more units of blood over a 48 hour period	19 (0.4%)	6 (0.1%)

a) safety population, on treatment
b) vs placebo; Log-Rank p-value
* statistically significant

Figure 1: Time to first occurrence of primary efficacy endpoint (CV death, MI or stroke)



No. of Patients at Risk										
XARELTO	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

The phase III COMPASS study (27,395 patients, 78.0% male, 22.0% female) demonstrated the efficacy and safety of rivaroxaban for the prevention of a composite of CV death, MI, stroke in patients with CAD or symptomatic PAD at high risk of ischaemic events. Patients were followed for a median of 23 months and maximum of 3.9 years.

Subjects without a continuous need for treatment with a proton pump inhibitor were randomised to pantoprazole or placebo. All patients were then randomised 1:1:1 to rivaroxaban 2.5 mg twice daily/ASA 100 mg once daily, to rivaroxaban 5 mg twice daily, or ASA 100 mg once daily alone, and their matching placebos.

CAD patients had multivessel CAD and/or prior MI. For patients < 65 years of age atherosclerosis involving at least two vascular beds or at least two additional cardiovascular risk factors were required.

PAD patients had previous interventions such as bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty or limb or foot amputation for arterial vascular disease or intermittent claudication with ankle/arm blood pressure ratio < 0.90 and/ or significant peripheral artery stenosis or previous carotid revascularisation or asymptomatic carotid artery stenosis ≥ 50%.

Exclusion criteria included the need for dual antiplatelet or other non-ASA antiplatelet or oral anticoagulant therapy and patients with high bleeding risk, or heart failure with ejection fraction < 30% or New York Heart Association class III or IV, or any ischaemic, non-lacunar stroke within 1 month or any history of haemorrhagic or lacunar stroke.

Rivaroxaban 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily was superior to ASA 100 mg, in the reduction of the primary composite outcome of CV death, MI, stroke (see Table 7 and Figure 2).

There was a significant increase of the primary safety outcome (modified ISTH major bleeding events) in patients treated with rivaroxaban 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily compared to patients who received ASA 100 mg (see Table 8).

For the primary efficacy outcome, the observed benefit of rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus ASA 100 mg once daily compared with ASA 100 mg once daily was HR=0.89 (95% CI 0.7-1.1) in patients ≥75 years (incidence: 6.3% vs 7.0%) and HR=0.70 (95% CI 0.6-0.8) in patients < 75 years (3.6% vs 5.0%). For modified ISTH major bleeding, the observed risk increase was HR=2.12 (95% CI 1.5-3.0) in patients ≥75 years (5.2% vs 2.5%) and HR=1.53 (95% CI 1.2-1.9) in patients < 75 years (2.6% vs 1.7%).

The use of pantoprazole 40 mg once daily in addition to antithrombotic study medication in patients with no clinical need for a proton pump inhibitor showed no benefit in the prevention of upper gastrointestinal events (i.e. composite of upper gastrointestinal bleeding, upper gastrointestinal ulceration, or upper gastrointestinal obstruction or perforation); the incidence rate of upper gastrointestinal events was 0.39/100 patient-years in the pantoprazole 40 mg once daily group and 0.44/100 patient-years in the placebo once daily group.

Table 7: Efficacy results from phase III COMPASS

Study population	**Patients with CAD/PAD** [a)]					
Treatment dose	Rivaroxaban **2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od N=9152**		**ASA 100 mg od N=9126**			
	Patients with events	**KM %**	**Patients with events**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-value** [b)]
Stroke, MI or CV death	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p = 0.00004*
- Stroke	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p = 0.00006
- MI	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p = 0.14458
- CV death	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p = 0.02053
All-cause mortality	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
Acute limb ischaemia	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) intention to treat analysis set, primary analyses
b) vs ASA 100 mg; Log-Rank p-value
* The reduction in the primary efficacy outcome was statistically superior.
bid: twice daily; CI: confidence interval; KM %: Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk calculated at 900 days; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; od: once daily

Table 8: Safety results from phase III COMPASS

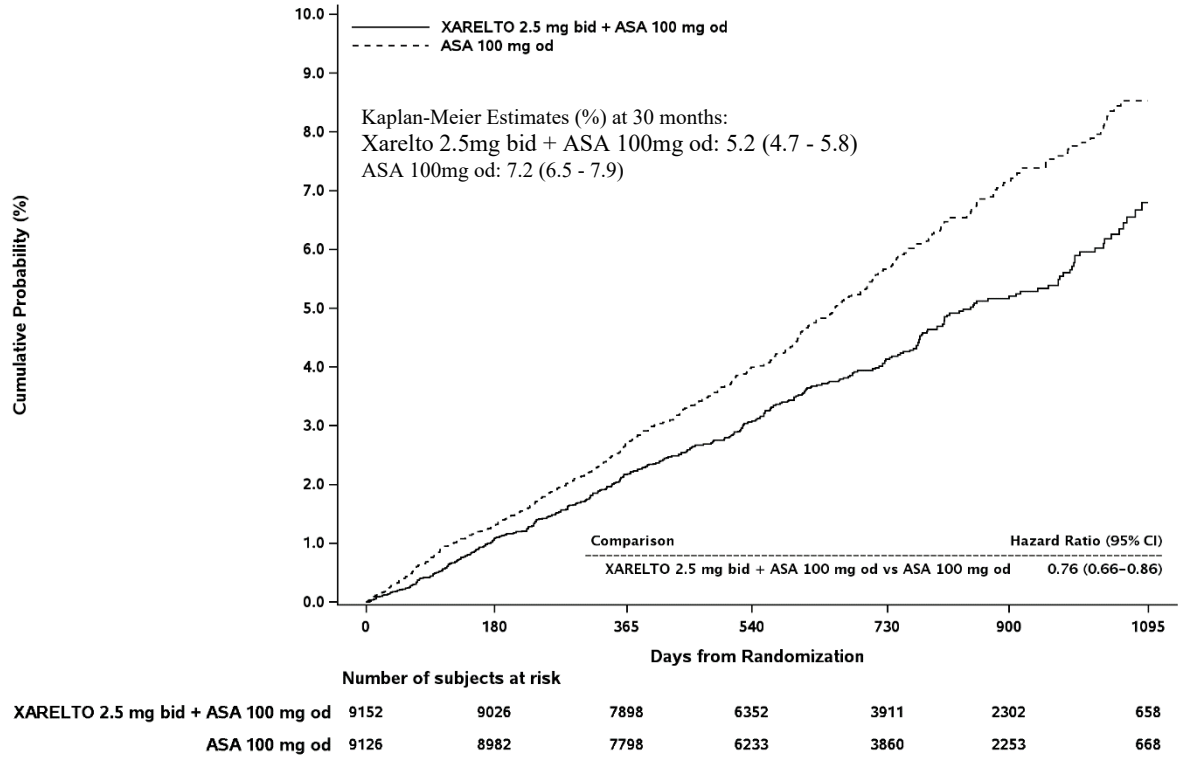
Study population	**Patients with CAD/PAD** [a]		
Treatment dose	**Rivaroxaban 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od, N=9152 n (Cum. risk %)**	**ASA 100 mg od N=9126 n (Cum.risk %)**	**Hazard Ratio (95 % CI) p-value** [b]
Modified ISTH major bleeding	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- Fatal bleeding event	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- Symptomatic bleeding in critical organ (non-fatal)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- Bleeding into the surgical site requiring reoperation (non-fatal, not in critical organ)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- Bleeding leading to hospitalisation (non-fatal, not in critical organ, not requiring reoperation)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001
- With overnight stay	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- Without overnight stay	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
Major gastrointestinal bleeding	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
Major intracranial bleeding	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

a) intention-to-treat analysis set, primary analyses

b) vs ASA 100 mg; Log-Rank p-value

bid: twice daily; CI: confidence interval; Cum. Risk: Cumulative incidence risk (Kaplan-Meier estimates) at 30 months; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: once daily

Figure 2: Time to first occurrence of primary efficacy outcome (stroke, myocardial infarction, cardiovascular death) in COMPASS



bid: twice daily; od: once daily; CI: confidence interval

Patients after recent revascularisation procedure of the lower limb due to symptomatic PAD

In the pivotal phase III double-blind **VOYAGER PAD** trial, 6,564 patients after recent successful revascularisation procedure of the lower limb (surgical or endovascular including hybrid procedures) due to symptomatic PAD were randomly assigned to one of two antithrombotic treatment groups: rivaroxaban 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily, or to ASA 100 mg once daily, in a 1:1 fashion. Patients were allowed to additionally receive standard dose of clopidogrel once daily for up to 6 months. The objective of the study was to demonstrate the efficacy and safety of rivaroxaban plus ASA for the prevention of myocardial infarction, ischaemic stroke, CV death, acute limb ischaemia, or major amputation of a vascular etiology in patients after recent successful lower limb revascularisation procedures due to symptomatic PAD. Patients aged ≥ 50 years with documented moderate to severe symptomatic lower extremity atherosclerotic PAD evidenced by all of the following: clinically (i.e. functional limitations), anatomically (i.e. imaging evidence of PAD distal to external iliac artery) and haemodynamically (ankle-brachial-index [ABI] ≤ 0.80 or toe-brachial-index [TBI] ≤ 0.60 for patients without a prior history of limb revascularisation or ABI ≤ 0.85 or TBI ≤ 0.65 for patients with a prior history of limb revascularisation) were included. Patients in need of dual antiplatelet therapy for > 6 months, or any additional antiplatelet therapy other than ASA and clopidogrel, or oral anticoagulant therapy, as well as patients with a history of intracranial haemorrhage, stroke, or TIA, or patients with eGFR < 15 mL/min were excluded.

The mean duration of follow-up was 24 months and the maximum follow-up was 4.1 years. The mean age of the enrolled patients was 67 years and 17% of the patient population were > 75 years. The median time from index revascularisation procedure to start of study treatment was 5 days in the overall population (6 days after surgical and 4 days after endovascular revascularisation including hybrid procedures). Overall, 53.0% of patients received short term background clopidogrel therapy with a median duration of 31 days. According to study protocol study treatment could be commenced as soon as possible but no later than 10 days after a successful qualifying revascularisation procedure and once hemostasis had been assured.

Rivaroxaban 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily was superior in the reduction of the primary composite outcome of myocardial infarction, ischaemic stroke, CV death, acute limb ischaemia and major amputation of vascular etiology compared to ASA alone (see

Table 9). The primary safety outcome of TIMI major bleeding events was increased in patients treated with rivaroxaban and ASA, with no increase in fatal or intracranial bleeding (see Table 10).
The secondary efficacy outcomes were tested in a prespecified, hierarchical order (see Table 9).

Table 9: Efficacy results from phase III VOYAGER PAD

Study Population	**Patients after recent revascularisation procedures of the lower limb due to symptomatic PAD** [a]		
Treatment Dosage	**Rivaroxaban 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od N=3,286 n (Cum. risk %)**[c]	**ASA 100 mg od N=3,278 n (Cum. risk %)**[c]	**Hazard Ratio (95% CI)** [d]
Primary efficacy outcome[b]	**508 (15.5%)**	**584 (17.8%)**	**0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043** [e]*
- MI	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Ischaemic stroke	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- CV death	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Acute limb ischaemia [f]	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Major amputation of vascular etiology	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Secondary efficacy outcome			
Unplanned index limb revascularisation for recurrent limb ischaemia	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 [e]*
Hospitalisation for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 [e]*
All-cause mortality	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
VTE events	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

[a] intention to treat analysis set, primary analyses; ICAC adjudicated
[b] composite of MI, ischaemic stroke, CV death (CV death and unknown cause of death), ALI, and major amputation of vascular etiology
[c] only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered
[d] HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as the only covariate.
[e] One sided p-value is based on the log-rank test stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as factor.
[f] acute limb ischaemia is defined as sudden significant worsening of limb perfusion, either with new pulse deficit or requiring therapeutic intervention (i.e. thrombolysis or thrombectomy, or urgent revascularisation), and leading to hospitalisation
* The reduction in the efficacy outcome was statistically superior.
ALI: acute limb ischaemia; bid: twice daily; od: once daily; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction; CV: cardiovascular; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee

Table 10: Safety results from phase III VOYAGER PAD

Study Population	**Patients after recent revascularisation procedures of the lower limb due to symptomatic PAD** [a)]		
Treatment Dosage	**Rivaroxaban 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od N=3,256 n (Cum. risk %)**[b)]	**ASA 100 mg od N=3,248 n (Cum. risk %)**[b)]	**Hazard Ratio (95% CI)** [c)] **p-value** [d)]
TIMI major bleeding (CABG / non-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Fatal bleeding	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Intracranial bleeding	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Overt bleeding associated with drop Hb ≥ 5g/dL / Hct ≥ 15%	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
ISTH major bleeding	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Fatal bleeding	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Non-fatal critical organ bleeding	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
ISTH clinically relevant non-major bleeding	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

[a)] Safety analysis set (all randomised subjects with at least one dose of study drug), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee
[b)] n = number of subjects with events, N = number of subjects at risk, % = 100 * n/N, n/100p-yrs = ratio of number of subjects with incident events / cumulative at-risk time
[c)] HR (95% CI) is based on the Cox proportional hazards model stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as the only covariate
[d)] Two sided p-value is based on the log rank-test stratified by type of procedure and clopidogrel use with treatment as a factor

CAD with heart failure

The **COMMANDER HF** study included 5,022 patients with heart failure and significant coronary artery disease (CAD) following a hospitalisation of decompensated heart failure (HF) which were randomly assigned into one of the two treatment groups: rivaroxaban 2.5 mg twice daily (N=2,507) or matching placebo (N=2,515), respectively. The overall median study treatment duration was 504 days. Patients must have had symptomatic HF for at least 3 months and left ventricular ejection fraction (LVEF) of ≤40% within one year of enrollment. At baseline, the median ejection fraction was 34% (IQR: 28%-38%) and 53% of subjects were NYHA Class III or IV.

The primary efficacy analysis (i.e. composite of all-cause mortality, MI, or stroke) showed no statistically significant difference between the rivaroxaban 2.5 mg twice daily group and the placebo group with a HR=0.94 (95% CI 0.84 - 1.05), p=0.270. For all-cause mortality, there was no difference between rivaroxaban and placebo in the number of events (event rate per 100 patient-years; 11.41 vs 11.63, HR: 0.98; 95% CI: 0.87 to 1.10; p=0.743). The event rates for MI per 100 patient-years (rivaroxaban vs placebo) were 2.08 vs 2.52 (HR 0.83; 95% CI: 0.63 to 1.08; p=0.165) and for stroke the event rates per 100 patient-years were 1.08 vs 1.62 (HR: 0.66; 95% CI: 0.47 to 0.95; p=0.023). The principal safety outcome (i.e. composite of fatal bleeding or bleeding into a critical space with a potential for permanent disability), occurred in 18 (0.7%) patients in the rivaroxaban 2.5 mg twice daily treatment group and in 23 (0.9%) patients in the placebo group, respectively (HR=0.80; 95% CI 0.43 - 1.49; p=0.484). There was a statistically significant increase in ISTH major bleeding in the rivaroxaban group compared with placebo (event rate per 100 patient-years: 2.04 vs 1.21, HR 1.68; 95% CI: 1.18 to 2.39; p=0.003).

In patients with mild and moderate heart failure the treatment effects for the COMPASS study subgroup were similar to those of the entire study population (see section CAD/PAD).

Patients with high risk triple positive antiphospholipid syndrome
In an investigator sponsored, randomised open-label multicentre study with blinded endpoint adjudication, rivaroxaban was compared to warfarin in patients with a history of thrombosis, diagnosed with antiphospholipid syndrome and at high risk for thromboembolic events (positive for all 3 antiphospholipid tests: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies). The study was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients due to an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. Mean follow-up was 569 days. 59 patients were randomised to rivaroxaban 20 mg (15 mg for patients with creatinine clearance (CrCl) < 50 mL/min) and 61 to warfarin (INR 2.0-3.0). Thromboembolic events occurred in 12% of patients randomised to rivaroxaban (4 ischaemic strokes and 3 myocardial infarctions). No events were reported in patients randomised to warfarin. Major bleeding occurred in 4 patients (7%) of the rivaroxaban group and 2 patients (3%) of the warfarin group.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 10 mg dose. Rivaroxaban 2.5 mg and 10 mg tablets can be taken with or without food.
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose. This is more marked in fasting state than in fed state. Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.
Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.
Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

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

Biotransformation and elimination
Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of

biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).
Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations

Gender

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

Elderly population

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

Different weight categories

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

Inter-ethnic differences

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

Hepatic impairment

Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.
The inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.
Rivaroxaban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3).

Renal impairment

There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.
Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Rivaroxaban is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

Pharmacokinetic data in patients
In patients receiving rivaroxaban 2.5 mg twice daily for the prevention of atherothrombotic events in patients with ACS the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 12 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 47 (13 - 123) and 9.2 (4.4 - 18) mcg/l, respectively.

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

Paediatric population
Safety and efficacy have not been established in the indications ACS and CAD/PAD for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and juvenile toxicity.
Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.
In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose (2910)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Film-coat
Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide yellow (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

Crushed tablets
Crushed rivaroxaban tablets are stable in water and in apple puree for up to 4 hours.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Cartons containing 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 or 196 film-coated tablets in PP/Alu foil blisters.
Cartons containing 10 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets in PP/Alu foil perforated unit dose blisters.
Multipacks containing 10 packs of 10 x 1 (100 film-coated tablets) in PP/Alu foil perforated unit dose blisters.
Cartons containing 14 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu foil blisters .
HDPE bottles with a PP screw cap containing 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Crushing of tablets
Rivaroxaban tablets may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via a nasogastric tube or gastric feeding tube after confirming gastric placement of the tube. Afterwards, the tube should be flushed with water. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of active substance release, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided, as this can result in reduced absorption and thereby, reduced active substance exposure. Enteral feeding is not required immediately after administration of the 2.5 mg tablets.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 September 2008
Date of latest renewal: 22 May 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Xarelto®フィルムコーティング錠
2.5mg

2021年12月欧州医薬品庁ウェブサイト改訂版

Table of Contents

1. 医薬品の名称 3

2. 有効成分に関する組成 3

3. 剤型 3

4. 臨床的特徴 3

4.1 効能又は効果 3

4.2 用法及び用量 3

4.3 禁忌 6

4.4 特別警告及び使用上の注意 7

4.5 相互作用 12

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦 15

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響 15

4.8 副作用 15

4.9 過量投与 20

5. 薬理 20

5.1 薬効薬理 20

5.2 薬物動態 33

5.3 非臨床安全性 36

6. 製剤 37

6.1 添加物 37

6.2　配合禁忌 37

6.3　使用期限 37

6.4　貯法等に関する使用上の注意 37

6.5　容器の性質及び内容 37

6.6　廃棄時の特別な注意 37

7.　医薬品市販承認取得者 38

8.　医薬品市販承認許可番号 38

9.　初回承認日/承認更新日 38

10.　改訂年月 38

1. 医薬品の名称

Xarelto 2.5mg フィルムコーティング錠

2. 有効成分に関する組成

本剤 1 錠中に、リバーロキサバン 2.5m を含有する。

作用が知られている賦形剤

本剤 1 錠中に、乳糖 33.92mg を一水和物として含有する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

添加物はすべて、「6.1 添加物」の項に示す。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（直径 6㎜、曲率半径 9㎜）

円形、両凸型、淡黄色の錠剤であり、表面に三角と「2.5」、裏面にバイエルクロスの表示がある。

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

アセチルサリチル酸（ASA）のみとの併用、又は ASA とクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとの併用投与による「心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群（ACS）後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」（「4.3 禁忌」、「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.1 薬効薬理」の項参照）

ASA との併用投与による「虚血性イベントのリスクが高い成人冠動脈疾患（CAD)患者又は成人症候性末梢動脈疾患（PAD）患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」

4.2 用法及び用量

用法・用量

本剤の推奨用量は 2.5mg 1 日 2 回投与である。

ACS

本剤 2.5mg 1 日 2 回を ASA（75～100mg/日）と併用、又は ASA（75～100mg/日）＋クロピドグレル（75mg/日）又はチクロピジン（標準 1 日投与量）と併用する。

個々の患者における投与の評価は虚血性イベントのリスクと出血リスクを比較検討しなが

ら定期的に行う。24 ヵ月までの使用経験が限られているため、12 ヵ月を超える治療期間の延長については個々の患者ごとに行う(「5.1 薬効薬理」の項参照)。

本剤による治療は、ACS イベント(血行再建術を含む)の安定後、入院後 24 時間以降で、非経口抗凝固療法が通常中止される時期に、できるだけ速やかに開始する。

CAD/PAD

本剤 2.5mg 1 日 2 回をアセチルサリチル酸（ASA）（75～100mg/日）と併用する。

症候性 PAD に対する下肢血行再建術〔外科的治療又は血管内治療（ハイブリッド血行再建術を含む）〕が成功した患者では、止血が確認されるまで治療を開始しないこと（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

治療期間は、定期的評価に基づき個々の患者ごとに決定し、血栓性イベントリスクに対する出血リスクを考慮すること。

ACS、CAD／PAD

抗血小板薬との併用

急性血栓性イベントを有する患者又は血管系手術を受けた患者で抗血小板薬の 2 剤併用療法が必要な患者では、イベントの程度、又は手術の種類及び抗血小板薬の投与レジメンに応じて、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与の継続を検討する。

本剤 2.5mg 1 日 2 回投与の抗血小板薬 2 剤併用療法との併用下での安全性及び有効性は、以下の患者で検討されている。

- ASA＋クロピドグレル／チクロピジンとの併用投与を受ける発症後間もない ACS 患者（「4.1 効能又は効果」の項参照）。
- ASA（該当する場合、ASA＋短期間のクロピドグレル）との併用投与を受ける症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.1 薬効薬理」の項参照）。

飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合は、次の服用予定時刻に通常量を服用して継続すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用しないこと。

ビタミン K 拮抗薬（VKA）から本剤への切り替え

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

相互作用」の項参照）。

本剤から VKA への切り替え

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

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

非経口抗凝固剤から本剤への切り替え

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

本剤から非経口抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

特殊集団

腎機能障害

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

軽度（CL_{CR} 50～80mL/min）又は中等度（CL_{CR} 30～49mL/min）の腎機能障害のある患者には、用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

肝機能障害

本剤は、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大

な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者には禁忌である（「4.3 禁忌」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢者に対する用量調節は不要である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢に伴い、出血の危険性が増大する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

体重

体重による用量調節は不要である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

性別

性別による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

小児等

18 歳未満の患者における本剤 2.5mg 錠の使用経験はなく、これらの患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていないので、これらの患者には本剤 2.5mg 錠の使用は推奨されない。

投与方法

本剤は内服剤である。

服用に際して、食事の有無を問わない。（「4.5 相互作用」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

錠剤の粉砕

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又はアップルソースと混ぜて経口投与してよい。

粉砕した本剤を、胃管を通じて投与してよい（「5.2 薬物動態」、「6.6 廃棄時の特別な注意」の項参照）。

4.3 禁忌

- リバーロキサバン又は「6.1 添加物」の項に記載されている本剤の原薬又は添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- 臨床的に重大な活動性出血のある患者

- 活動性又は寛解後日の浅い消化管潰瘍、もしくは出血リスクの高い悪性新生物を有する患者、脳脊髄損傷後日の浅い患者、脳脊髄又は眼の手術後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、食道静脈瘤又はその疑い、動静脈奇形、動脈瘤、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者等、重大な出血のリスクが問題となる病変又は状況の患者
- 抗凝固療法の切り替え（「4.2 用法及び用量」の項参照）時、及び中心静脈又は動脈カテーテルの開存維持に必要な用量の未分画ヘパリン（UFH）投与時を除く、他の抗凝固剤〔UFH、低分子量ヘパリン（LMWH；エノキサパリン、ダルテパリン等）、ヘパリン誘導体（フォンダパリヌクス等）、経口抗凝固剤（ワルファリン、ダビガトランエテキシラート、アピキサバン等）〕を併用中の患者（「4.5 相互作用」の項参照）
- 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者における抗血小板療法との併用投与によるACSの治療（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項目参照）。
- 出血性脳卒中又はラクナ脳卒中の既往がある患者、又は1ヵ月以内に脳卒中を発症した患者におけるASAとの併用投与によるCAD／PADの治療（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項目参照）。
- Child-Pugh分類B及びCの肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者（「5.2 薬物動態」の項参照）
- 妊婦及び授乳婦（「4.6受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照）

4.4 特別警告及び使用上の注意

ACS患者における本剤 2.5mg 1日2回投与の有効性及び安全性は、抗血小板薬ASAのみとの併用、又はASA＋クロピドグレル／チクロピジンとの併用投与において、検討されている。虚血性イベントのリスクが高いCAD／PAD患者における本剤2.5mg 1日2回投与の有効性及び安全性は、ASAとの併用投与時においてのみ検討されている。

症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者における本剤2.5mg 1日2回投与の有効性及び安全性は、抗血小板薬ASAのみとの併用、又はASA＋短期間のクロピドグレルとの併用において、検討されている。クロピドグレルによる抗血小板薬2剤併用療法が必要な場合は短期間にとどめ、長期にわたる抗血小板薬2剤併用療法は避けること（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

プラスグレルやチカグレロルなどの他の抗血小板薬との併用投与については検討されておらず、推奨されない。

本剤の投与期間中、従来の抗凝固療法と同様に、患者の臨床症状を観察すること。

出血リスク

他の抗凝固剤と同様に、本剤投与中は、出血の徴候を慎重に観察すること。出血の危険性が増大している場合には、慎重に投与すること。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること「4.9 「過量投与」の項参照）。

本剤と抗血小板薬単剤又は2剤との長期併用投与による臨床試験では、粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、異常な膣出血又は月経出血の増加を含む性器出血）及び貧血が高頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は不顕性出血の発見、及び顕性出血の臨床的関連性の定量化への一助となるので、適宜、実施すること。

以下に詳述するように、出血リスクが高い患者のサブグループが存在するため、出血リスクが高いことが知られている患者に抗血小板薬2剤と本剤を併用する際には、アテローム血栓性イベントの抑制に対するベネフィットと出血リスクとのバランスを考慮する必要がある。以下の患者集団においては、出血の危険性が増大しているので、本剤の投与開始後より、出血性合併症及び貧血の徴候及び症状を十分に観察すること（「4.8 副作用」の項参照）。

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

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

腎機能障害

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

中等度の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30～49mL/min）では、リバーロキサバンの血漿中薬物濃度を上昇させる薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.5 相互作用」の項参照）。

相互作用

アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾ

ール等）又は HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）が全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これらの薬剤は CYP3A4 及び P-糖たん白（P-gp）に対する強力な阻害剤であるため、臨床的に問題となる程度（平均で 2.6 倍）までリバーロキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「4.5 相互作用」の項参照）。

非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、アセチルサリチル酸（アスピリン）又は血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）等、止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者には、本剤を慎重に投与すること。潰瘍性消化管疾患の危険性がある患者には、適切な予防的治療を考慮すること（「4.5 相互作用」、「5.1 薬効薬理」の項参照）。

本剤と抗血小板薬との併用投与を受けている患者では、治療上の有益性が出血の危険性を上回ると判断される場合を除き、NSAIDs の併用は避けること。

出血に対する他の危険因子

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

- 先天性又は後天性の出血性疾患
- コントロール出来ない重症の動脈性高血圧症
- 活動性の潰瘍を伴わないが、出血性合併症に繋がるおそれがある消化管疾患（炎症性腸疾患、食道炎、胃炎及び胃食道逆流症等）
- 血管性網膜症
- 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

以下の ACS 患者及び CAD／PAD 患者には、慎重に投与すること。

・ ASA単独又はASA＋クロピドグレル又はチクロピジンとの併用投与を受ける75歳以上の患者。治療の有益性とリスクについては、症例ごとに定期的に評価する。

・ ASA単独又はASA＋クロピドグレル又はチクロピジンとの併用投与を受ける低体重（60kg未満）の患者

・ 重度の症候性心不全を有するCAD患者。治験データにより、これらの患者ではリバーロキサバンによる治療の有益性が少なくなる可能性が示されている（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

がん患者

悪性疾患を有する患者は、同時に出血及び血栓症のリスクが高い可能性がある。個々の活動性がん患者における出血リスクに対する抗血栓療法の有益性は、腫瘍の部位、抗がん剤

療法及び病期に応じて検討すること。消化管又は泌尿生殖器における腫瘍は、リバーロキサバン投与中の出血リスクの増加と関連している。

出血リスクが高い悪性腫瘍患者におけるリバーロキサバンの使用は禁忌である（「4.3 禁忌」の項参照）。

人工心臓弁置換患者

本剤は、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）施行後、日の浅い患者における血栓予防に使用すべきではない。人工心臓弁置換患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されておらず、本剤を投与した場合に適切な抗凝固作用が得られることを示す成績は得られていない。人工心臓弁置換患者には、本剤の使用は推奨されない。

抗リン脂質抗体症候群患者

本剤を含む直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）は、抗リン脂質抗体症候群と診断され、血栓症の既往歴のある患者への使用は推奨されない。特にループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体及び抗β2グリコプロテインⅠ抗体のすべてが陽性の患者では、DOACによる治療により、ビタミンK拮抗薬の治療時よりも、血栓性イベントの再発率が増加する可能性がある。

脳卒中及び／又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者

ACS患者

脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のあるACS患者には本剤2.5mg錠を投与しないこと（「4.3 禁忌」の項参照）。脳卒中又はTIAの既往歴のあるACS患者における検討は少ないが、限られた有効性データから、これら患者における本剤投与によるベネフットが得られないことが示された。

CAD／PAD患者

出血性脳卒中又はラクナ脳卒中の既往歴がある、若しくは1ヵ月以内にラクナ以外の虚血性脳卒中を発症した冠動脈疾患（CAD）／末梢動脈疾患（PAD）患者における検討は行われていない（「4.3 禁忌」の項参照）。

脳卒中又はTIAの既往歴のある、症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者における検討は行われていない。これらの患者が抗血小板2剤併用療法を受けている場合、本剤2.5mg錠の投与は避けること。

脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎/硬膜外麻酔）又は脊椎穿刺を行う場合、脊髄/硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある。

術後の硬膜外カテーテル留置、又は止血に影響を及ぼす薬剤との併用により、これら事象

のリスクが増加するおそれがある。これら事象のリスクは、損傷を伴う、又は頻回の脊椎穿刺によっても、増加するおそれがある。神経学的障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感、腸又は膀胱の機能障害等）の徴候及び症状の有無について、患者を頻回に観察すること。神経学的な異常が認められた場合、速やかに診断を行い、処置を講ずること。抗凝固療法を実施中、又は血栓予防のために抗凝固療法を受けることになる患者に対して、脳脊髄幹インターベンションを行う前には、潜在的な有益性と危険性を考慮すること。これらの状況下での本剤 2.5mg 錠と抗血小板薬と併用した使用経験はない。医療従事者向け添付文書の記載に従い、血小板凝集抑制作用を有する薬剤の投与を中止すること。
脊椎/硬膜外麻酔又は脊椎穿刺を本剤と併用した場合の出血リスクを抑えるためには、本剤の薬物動態を考慮し、本剤の抗凝固作用が低下する時間帯に硬膜外カテーテルの留置又は抜去もしくは腰椎穿刺を行うこと（「5.2 薬物動態」の項参照）。しかしながら、各患者で抗凝固作用が十分に減弱する時間帯は明らかでない。

インターベンション及び手術時における休薬及び投与再開

インターベンション及び手術（が必要であり、臨床的に可能と判断される場合は、本剤 2.5mg の投与中止より 12 時間以上経過した後に手術を開始すること。また、抗血小板薬を併用している患者に待機的手術を行う場合、抗血小板薬の影響が好ましくないときには、医療従事者向け添付文書の記載を確認した上で血小板凝集抑制作用を有する薬剤の投与を中止すること。
インターベンション及び手術の開始を遅らせることが出来ない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。
手術やインターベンション後、患者の臨床状態に問題がなく、出血がないことを処方医が確認してから、本剤の投与を可及的速やかに再開すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢に伴い、出血の危険性が増大するおそれがある（「5.1 薬効薬理」、「5.2 薬物動態」の項参照）。

皮膚反応

市販後調査において、スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症及び DRESS 症候群を含む本剤の使用に関連した重篤な皮膚反応が報告されている（「4.8 副作用」の項参照）。これら反応に対する患者の危険性は、治療早期に最も高く、大多数の反応は治療開始後、数週間以内に発現した。重度の皮疹（拡大、強度、水疱等）の初回発現、又は粘膜病変に関連した過敏症を示すその他の兆候がみられた場合には、本剤の投与を中止すること。

添加物の情報

本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラク

トース吸収不良等のまれな遺伝性疾患の患者には本剤を投与しないこと。
本剤が含有するナトリウムは、剤形単位あたり 1mmol（23mg）未満である。つまり、本質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5　相互作用

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

リバーロキサバンの消失経路である CYP3A4 及び P-gp のいずれか一方のみを強力に阻害する薬剤と本剤の併用投与時におけるリバーロキサバンの血漿中薬物濃度の上昇は、両者を強力に阻害する薬剤との併用時よりも小さいと考えられる。クラリスロマイシンは CYP3A4 を強力に、また P-gp を中等度に阻害するが、クラリスロマイシン（500mg 1 日 2 回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.5 倍、C_{max} は 1.4 倍上昇した。このクラリスロマイシンとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる（腎機能障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

エリスロマイシンは CYP3A4 及び P-gp の両者を中等度に阻害するが、エリスロマイシン（500mg 1 日 3 回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC 及び C_{max} はいずれも 1.3 倍に上昇した。このエリスロマイシンとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる。

軽度の腎機能障害のある患者では、エリスロマイシン（500 mg 1 日 3 回）と本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.8 倍、C_{max} は 1.6 倍上昇した。中等度の腎機能障害のある患者では、エリスロマイシンと本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの平均 AUC は 2.0 倍、C_{max} は 1.6 倍上昇した。エリスロマイシンにより、腎機能障害の影響は相加的に増加する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

フルコナゾールは中等度に CYP3A4 を阻害するが、フルコナゾール（400mg 1 日 1 回）と本

剤の併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.4 倍、C_{max} は 1.3 倍上昇した。このフルコナゾールとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる（腎機能障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

Dronedarone と本剤の併用に関するデータは限られているので、dronedarone と本剤の併用は避けること。

抗凝固剤

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

他の抗凝固剤と本剤を併用する場合は、出血の危険性が増大するおそれがあるので、慎重に投与すること（「4.3 禁忌」及び「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤

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

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

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

アセチルサリチル酸を含む NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は一般的に出血の危険性を増大させるので、これらの薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

SSRI/SNRI

SSRI 及び SNRI については、血小板に対する作用が報告されているため、本剤をこれら薬剤と併用する場合は、他の抗凝固剤と同様に、患者の出血リスクが増大するおそれがある。本剤の臨床プログラムでこれら薬剤が併用された場合において、「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の発現頻度が全治療群で高くなることが定量的に観察された。

ワルファリン

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

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

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

本剤とワルファリンの間に薬物動態学的な相互作用はない。

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 を強力に誘導するリファンピシンとの併用投与により、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い薬力学的効果も減弱した。強力な CYP3A4 誘導作用を有する他の薬剤〔フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、St. John's Wort（*Hypericum perforatum*）等〕との併用投与によっても、リバーロキサバンの血漿中濃度が低下するおそれがある。強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する場合は、血栓症の徴候及び症状を注意深く観察し、これらの観察を行わない場合は併用を控えること。

他の薬剤等との相互作用

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

臨床的に問題となる食事との相互作用はみられなかった（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

臨床検査パラメータ

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

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

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

妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中は避妊をさせること。

授乳婦

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

受胎能

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

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

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

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

本剤の安全性は、主要な第Ⅲ相試験 13 試験で評価された（表 1 参照）。
全体として、第Ⅲ相試験 19 試験で合計 69,608 例の成人、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験で合計 412 例の小児が本剤の投与を受けた。

表 1　成人及び小児を対象とした第Ⅲ相試験における本剤群の被験者数、1 日投与量、最長投与期間

効能・効果	被験者数*	1 日投与量	最長投与期間
待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	6,097 例	10mg	39 日間
内科疾患患者における VTE の発症抑制	3,997 例	10 mg	39 日間
DVT 及び PE の治療及び再発抑制	6,790 例	投与 1～21 日目：30mg 投与 22 日目以降：20mg 6 ヵ月以上後：10mg 又は 20mg	21 ヵ月間
標準抗凝固療法開始後の新生児及び 18 歳未満の小児における静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	329 例	成人 DVT 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量	12 ヵ月間
NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	7,750 例	20mg	41 ヵ月間
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	10,225	5mg 又は 10mg （それぞれアセチルサリチル酸 1 剤又はアセチルサリチル酸とクロピドグレル又はチクロピジンの 2 剤併用下）	31 ヵ月間
冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	18,244	5mg（アセチルサリチル酸との併用下）又は 10mg 単独	47 ヵ月間
	3,256**	5mg（アセチルサリチル酸との併用下）	42 ヵ月間

＊　リバーロキサバン投与を少なくとも 1 回受けた患者

＊＊　VOYAGER 試験データ

本剤が投与された被験者で最も多く報告された副作用は出血である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照、注意すべき副作用については、以下表 2 を参照）。出血のうち最も多く報告された事象は、鼻出血（4.5%）、消化管出血(3.8%）であった。

表 2　完了した第Ⅲ相試験での本剤の曝露を受けた患者における出血*及び貧血事象の発現頻度

効能又は効果	出血事象	貧血
待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	6.8%の被験者	5.9%の被験者
内科疾患患者におけるVTEの発症抑制	12.6%の被験者	2.1%の被験者
DVT及びPEの治療及び再発抑制	23%の被験者	1.6%の被験者
標準抗凝固療法開始後の新生児及び18歳未満の小児における静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	39.5%の被験者	4.6%の被験者
NVAF患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	28/100 患者年	2.5/100 患者年
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	22/100 患者年	1.4/100 患者年
冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	6.7/100 患者年	0.15/100 患者年**
	8.38/100 患者年#	0.74/100 患者年*** #

*　リバーロキサバン投与試験で収集、報告、判定されたすべての出血事象

** COMPASS 試験において、副作用の収集に選択的アプローチが採用されたため、貧血事象の発現頻度が低い。

*** 有害事象の収集には選択的アプローチを適用

#　VOYAGER 試験データ

副作用（一覧表）

本剤で報告された副作用の発現頻度を、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に表 3 に示す。頻度の定義は以下のとおりである。

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

表 3　成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の被験者で発現したすべての副作用*

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known (頻度不明)
血液及びリンパ系障害	貧血（関連する臨床検査値の異常を含む）	血小板増加症（血小板数増加を含む）[A] 血小板減少症			
免疫系障害		アレルギー反応、		アナフィラキシ	

表 3　成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の被験者で発現したすべての副作用*

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known (頻度不明)
		アレルギー性皮膚炎、血管浮腫、アレルギー性浮腫		ーショックを含むアナフィラキシー反応	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	脳出血及び頭蓋内出血、失神			
眼障害	眼出血（結膜出血を含む）				
心臓障害		頻脈			
血管障害	低血圧、血腫				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血、喀血				
胃腸障害	歯肉出血、消化管出血（直腸出血を含む）、消化器痛及び腹痛、消化不良、悪心、便秘[A]、下痢、嘔吐[A]	口内乾燥			
肝胆道系障害	トランスアミナーゼ上昇	肝機能障害、ビリルビン上昇、血中 AL-P 増加[A]、γ-GTP 増加[A]	黄疸、抱合型ビリルビン上昇（ALT 上昇を伴う又は伴わない）、胆汁うっ滞、肝炎（肝細胞損傷を含む）		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症（全身性そう痒のまれな症例を含む）、発疹、斑状出血、皮膚出血及び皮下出血	蕁麻疹		スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症、DRESS 症候群	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛[A]	出血性関節症	筋肉内出血		出血に伴う合併症としてのコンパートメント症候群
腎及び尿路障害	尿路出血及び性器出血（血尿、月経過多[B]を含む）、腎機能障害（血中クレアチニン上昇、血中尿素上昇を含む）				低灌流をきたす出血に伴う合併症としての腎不全又は急性腎不全
全身障害及び投与局所様態	発熱[A]、浮腫（末梢性）、全身の筋力及び活力の低下（疲労、無力症を含む）	不調感（倦怠感を含む）	浮腫（局所）[A]		
臨床検査		LDH 上昇[A]、リパーゼ上昇[A]、アミラーゼ上昇[A]			
傷害、中毒及び	術後出血（術後		血管偽動脈瘤形		

表 3　成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の被験者で発現したすべての副作用*

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known (頻度不明)
処置合併症	貧血、術創部出血を含む）、挫傷、創部分泌[A]		成[C]		

A：待期的股関節又は膝関節置換術が施行された成人患者における VTE の発症抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象
B：DVT 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として本剤が投与された 55 歳未満の女性において、頻度 10%以上（very common）で報告された事象
C：ACS 後の患者（経皮的冠動脈インターベンション施行後）におけるアテローム血栓性イベントの抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象
*:第Ⅲ相試験において、副作用の収集には事前に指定した選択的アプローチが採用された。これらの試験の解析結果において、副作用の発現増加や新規副作用の発現はみられなかった。

特記すべき副作用

本剤の薬理作用により、貧血の原因となる、顕性又は不顕性の組織及び臓器からの出血の危険性が増大するおそれがある。徴候、症状及び重症度（致死的な転帰を辿る場合を含む）は、出血の部位、程度又は範囲、あるいは貧血の有無によって異なる（「4.9 過量投与、出血の管理」の項参照）。本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群において粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、異常な膣出血、又は月経出血の増加を含む性器出血）及び貧血が VKA 群よりも高い頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は、不顕性出血の発見、及び顕性出血の臨床的関連性の定量化への一助となるので、適宜、実施すること。出血の危険性は、コントロール出来ない重度の動脈高血圧症の患者及び止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者等、一部の症例で増大する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。月経出血が増加又は延長することがある。出血性合併症は脱力感、蒼白、浮動性めまい、頭痛、原因不明の浮腫、呼吸困難、原因不明のショックとしてあらわれることがある。一部の症例では、貧血の結果として胸痛又は狭心症のような心虚血症状があらわれることがある。
重度の出血に伴う合併症として、コンパートメント症候群及び低灌流による腎不全が報告されている。このため、抗凝固療法を受けている患者においては、出血の危険性を含めて状態を評価すること。

疑いのある副作用についての報告

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

4.9　　過量投与

まれに本剤 1,960mg までの過量投与が報告されている。過量投与の場合には、出血性合併症あるいは他の副作用の発現に十分に注意すること（「出血の管理」の項参照）。本剤の治療量を上回る 50mg 以上の用量では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの平均曝露量も飽和すると考えられる。
本剤の抗凝固作用を中和する拮抗薬（andexanet alfa）がある（andexanet alfaの「製品概要」参照）。
本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。

出血の管理

出血性合併症が認められる場合は、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の半減期は 5～13 時間である（「5.2 薬物動態」の項参照）。症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた処置を講じること。機械的圧迫（重度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血，新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。
上記の処置で出血の管理ができない場合は、本剤の抗凝固作用を中和する第Ⅹa 因子阻害薬の拮抗薬（andexanet alfa）又は濃縮プロトロンビン複合体（PCC）、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、遺伝子組換え第Ⅶa 因子等の凝血促進剤の投与を考慮する。ただし、現時点では本剤が投与された患者に対するこれら薬剤の使用経験は極めて限られており、この推奨が限られた非臨床データに基づいたものであることに注意すること。遺伝子組換え第Ⅶa 因子の再投与を考慮してよいが、出血の状態に応じて用量を調節すること。重大な出血がみられた場合は、血液凝固専門医の診察が可能な環境であれば、その受診を考慮すること（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

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

5.　　薬理

5.1　　薬効薬理

薬効治療分類：　抗血栓剤、直接作用型第 Xa 因子阻害剤、ATC Code：B01AF01

作用機序

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

薬力学的効果

ヒトにリバーロキサバンを投与した場合、第Ｘa 因子活性は用量依存的に阻害される。リバーロキサバン投与により、プロトロンビン時間（PT）は用量依存的に影響を受け、成績は測定試薬に応じて異なるが、Neoplastin 試薬を使用する測定では、PT は本剤の血漿中濃度と高い相関性を示す（r＝0.98）。PT-INR はクマリン系薬剤についてのみ較正とバリデーションがなされたものであり、他の抗凝固剤に用いることは適切ではないため、PT は秒数で測定する。

リバーロキサバンの薬力学的効果に対する 2 種類のプロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）の中和作用を検討した臨床薬理試験では、健康成人被験者 22 例に対して、3 因子型 PCC（血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅸ因子及び第Ｘ因子）及び 4 因子型 PCC（第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子及び第Ｘ因子）が 50IU/kgの用量で単回投与された。3 因子型 PCC の投与後 30 分以内に、PT（Neoplastin®試薬）は平均で約 1.0 秒短縮した。4 因子型 PCC 投与の場合は約 3.5 秒短縮した。一方、内因性トロンビン産生能（ETP）については、3 因子型 PCC の方が 4 因子型 PCC よりも、大きく速やかな中和作用を示した（「4.9　過量投与」の項参照）。

aPTT 及び Hep Test も本剤の投与により用量依存的に延長するが、本剤の薬力学的効果の評価に用いることは推奨されない。本剤の投与期間中に、凝固パラメータに関するモニタリングは不要であるが、臨床症状が認められる場合には、較正された定量的方法で抗第Ｘa 因子活性を測定することにより、リバーロキサバン濃度を知ることができる（「5.2　薬物動態」の項参照）。

臨床的有効性及び安全性

ACS

リバーロキサバンの臨床プログラムは、ACS（ST 上昇型心筋梗塞[STEMI]、非 ST 上昇型心筋梗塞[NSTEMI]又は不安定狭心症[UA]）の発症後間もない被験者における心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）又は脳卒中の抑制に対するリバーロキサバンの有効性を検討するためにデザインされた。主要な二重盲検試験である ATLAS ACS 2 TIMI 51 試験では、合計 15,526 例をリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回経口投与群、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回経口投与群、又はプラセボ 1 日 2 回経口投与群に 1:1:1 の割合で無作為割付けし、ASA 単独との併用投与又

はASA＋チエノピリジン（クロピドグレル又はチクロピジン）との併用投与を行った。55歳未満のACS患者は糖尿病又は心筋梗塞の既往のいずれかを有することとされた。治療期間の中央値は13ヵ月で、全治療期間は約3年であった。93.2%がASAとチエノピリジン、6.8%がASA単剤との併用投与を受けた。抗血小板薬2剤併用療法を受けた患者のうち98.8%がクロピドグレル、0.9%がチクロピジン、0.3%がプラスグレルの投与を受けた。患者は、入院の24時間後から7日後までの間(平均4.7日後)に、血行再建術を含むACSイベントの安定後、非経口抗凝固療法が通常中止される時期に、可能な限り速やかにリバーロキサバンの初回投与を受けた。

標準的治療である抗血小板療法による基礎治療へのリバーロキサバンの2.5mg 1日2回投与及び5mg 1日2回投与の上乗せ投与により、CVイベントの発現頻度がさらに低下した。2.5mg 1日2回投与により死亡率が低下し、また低用量であるほど出血リスクが低下することが示されていることから、「心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群（ACS）後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」に対して、リバーロキサバン2.5mg 1日2回とアセチルサリチル酸（ASA）単剤との併用投与又はASAとクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとの併用投与が推奨される。

リバーロキサバンはプラセボと比べて有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）を有意に低下させた。ベネフィットは心血管死及び心筋梗塞の減少によるところが大きく、早期に治療期間全体にわたる一定の治療効果が得られた。（表4及び図1参照)。また、副次的評価項目（全死亡、心筋梗塞又は脳卒中）の有意な低下もみられた。追加の後ろ向き解析において、プラセボと比べてリバーロキサバンによりステント血栓症の発現頻度が名目上有意に低下することが示された（表4参照）。主要安全性評価項目であるTIMI分類「大出血〔冠動脈バイパス術（以下、CABG）関連出血を除く〕」の発現頻度は、プラセボ投与群よりリバーロキサバン投与群で高かったが（表6参照）、評価項目の構成要素である致死的出血事象、強心薬の静脈内投与を必要とする低血圧又は外科的介入を必要とする持続的出血については、リバーロキサバン群とプラセボ群とで均衡していた。

表5に、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた患者の有効性結果を示す。PCIを受けた患者のサブグループにおける安全性結果は、全体的な安全性結果と同程度であった。

バイオマーカー（トロポニン又はCK-MB）が上昇している、脳卒中/TIAの既往歴のない患者は、試験対象集団の 80%を占めた。この患者集団の結果も、全体的な有効性結果及び安全性結果と一致していた。

表 4：第Ⅲ相 ATLAS ACS 2 TIMI 51 試験における有効性の成績

治験対象集団	発症後間もないACS患者[a)]	
投与量	本剤2.5mg 1日2回 N=5,114 n (%) ハザード比(HR) (95% CI)p値[b)]	プラセボ N=5,113 n (%)
心血管死、心筋梗塞又は脳卒中	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) p=0.020*	376 (7.4%)
全死亡、心筋梗塞又は脳卒中	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) p=0.016*	386 (7.5%)
心血管死	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) p=0.002**	143 (2.8%)
全死亡	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) p=0.002**	153 (3.0%)
心筋梗塞	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) p=0.270	229 (4.5%)
脳卒中	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) p=0.562	41 (0.8%)
ステント血栓症	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) p=0.033**	87 (1.7%)

a) Modified intent-to-treat (MITT) 解析対象集団（ステント血栓症に対するITT解析対象集団）
b) 対プラセボ;Log-rank p値
* 統計的優越性を示す
** 名目上有意

表 5：PCI 施行患者における第 III 相 ATLAS ACS 2 TIMI 51 試験における有効性の成績

治験対象集団	ACS発症後間もないPCI施行患者[a)]	
投与量	本剤2.5mg 1日2回 N=3114 n (%) HR (95% CI) p値[b)]	プラセボ N=3096 n (%)
心血管死、心筋梗塞又は脳卒中	153 (4.9%) 0.94 (0.75, 1.17) p=0.572	165 (5.3%)
心血管死	24 (0.8%) 0.54 (0.33, 0.89) p=0.013**	45 (1.5%)
全死亡	31 (1.0%) 0.64 (0.41, 1.01) p=0.053	49 (1.6%)
心筋梗塞	115 (3.7%) 1.03 (0.79, 1.33) p=0.829	113 (3.6%)
脳卒中	27 (0.9%) 1.30 (0.74, 2.31) p=0.360	21 (0.7%)
ステント血栓症	47 (1.5%) 0.66 (0.46, 0.95) p=0.026**	71 (2.3%)

a) Modified intent-to-treat (MITT) 解析対象集団（ステント血栓症に対するITT解析対象集団）

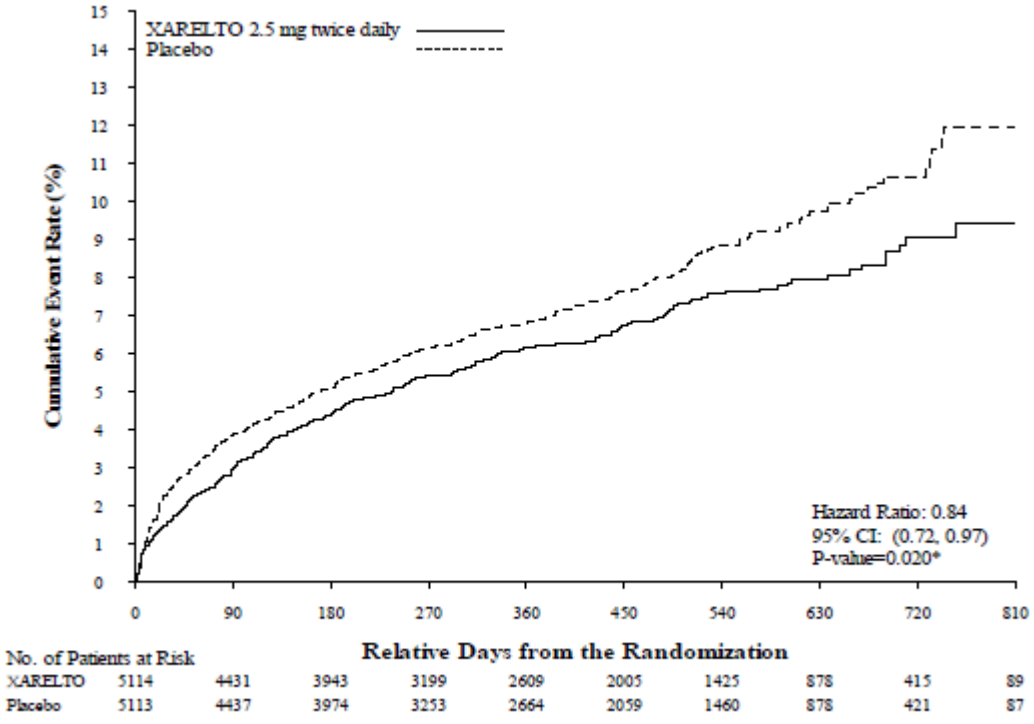
b)　対プラセボ;Log-rank p値
** 名目上有意

表 6：第Ⅲ相 ATLAS ACS 2 TIMI 51 における安全性の成績

治験対象集団	発症後間もないACS患者[a)]	
投与量	本剤2.5mg 1日2回 N=5,115 n (%) HR (95% CI) p値[b)]	プラセボ N=5,125 n(%)
TIMI分類の大出血(CABG関連出血を除く)〕	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) p=< 0.001*	19 (0.4%)
致死的出血事象	6 (0.1%) 0.67 ((0.24, 1.89) p=0.450	9 (0.2%)
症候性頭蓋内出血	14 (0.3%) 2.83 (1.02, 7.86) p=0.037	5 (0.1%)
強心薬の静脈内投与を必要とする低血圧	3 (0.1%)	3 (0.1%)
持続的出血に対する外科的介入	7 (0.1%)	9 (0.2%)
48時間以内に実施した8単位以上の輸血	19 (0.4%)	6 (0.1%)

a)　安全性解析対象集団（治験薬投与下）
b)　対プラセボ; Log-rank p値
*統計学的有意差あり

図 1：有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の初回発現までの時間



CAD/PAD

第Ⅲ相 COMPASS 試験（27,395 例、男性 78.0%、女性 22.0%）で、虚血性イベントのリスクの高い CAD 患者又は症候性 PAD 患者において、心血管死、MI、脳卒中の複合エンドポイントの抑制に対するリバーロキサバンの有効性と安全性が示された。患者の追跡期間の中央値は 23 カ月、最長 3.9 年であった。

プロトンポンプ阻害薬による治療を継続的に必要としない被験者をパントプラゾール群又はプラセボ群に無作為に割付け、その後、全患者を 1:1:1 の割合で、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与の併用療法群、本剤 5mg 1 日 2 回投与の単独療法群（本剤 5mg 1 日 2 回＋アスピリンのプラセボ投与）、又は ASA 100mg 1 日 1 回投与の単剤療法群（本剤のプラセボとアスピリン 100mg 1 日 1 回投与）に無作為に割付けた。

CAD 患者は多枝血管 CAD 及び／又は MI の既往歴を有していた。65 歳未満の患者は、2 ヵ所以上の血管床又は 2 つ以上の追加的心血管リスク因子を伴うアテローム性動脈硬化症を有することとされた。

PAD 患者は、動脈血管疾患又は足関節上腕血圧比＜0.90 及び/又は有意な末梢動脈狭窄（≧50%）を有する間欠性跛行に対するバイパス術、経皮的血管形成術、肢又は足切断などのインターベンションの既往、若しくは、頸動脈血行再建術などの既往又は無症候性頸動脈狭窄（≧50%）の既往があった。

除外基準は、2 剤抗血小板療法又は ASA 以外の抗血小板薬又は経口抗凝固薬による治療を必要とする患者、出血リスクが高い患者、駆出率 30%未満又は NYHA クラスⅢ又はⅣの心不全患者、1 ヵ月以内の虚血性非ラクナ脳卒中、又は出血性脳卒中又はラクナ脳卒中の既往歴を有する患者とした。

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与の併用投与により、ASA 100mg 投与時に比べ、有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）の発現頻度が低下した（表 7 及び図 2 参照）。

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与を併用した患者では、ASA 100mg を投与した患者と比べて、安全性主要評価項目（修正 ISTH 分類による大出血）が有意に増加した（表 8 参照）。

有効性主要評価項目について、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与＋ASA 100mg1 日 1 回投与と ASA 100mg 1 日 1 回投与を比較した際のベネフィットは、75 歳以上の患者では、ハザード比 0.89（95%信頼区間：0.7～1.1）〔発現頻度：6.3% vs 7.0%〕、75 歳未満の患者では、ハザード比 0.70（95%信頼区間：0.6～0.8）〔発現頻度：3.6% vs 5.0%〕であ

った。修正 ISTH 分類による大出血のリスク増加については、75 歳以上の患者で、ハザード比 2.12（95%信頼区間：1.5～3.0）〔発現頻度：5.2%対 2.5%〕、75 歳未満の患者でハザード比 1.53（95%信頼区間：1.2～1.9）〔発現頻度：2.6%対 1.7%〕であった。

プロトンポンプ阻害薬を臨床的に必要としない患者に抗血栓薬に加えてパントプラゾール 40mg を 1 日 1 回投与した際、上部消化管イベント（上部消化管出血、上部消化管潰瘍、上部消化管閉塞又は上部消化管穿孔の複合エンドポイント）の抑制に対するベネフットは示されず、上部消化管の発現率は、パントプラゾール 40mg 1 日 1 回投与群では 0.39/100 患者年、プラセボ 1 日 1 回投与群では 0.44/100 患者年であった。

表 7:第Ⅲ相 COMPASS 試験における有効性の成績

治験対象集団	CAD/PAD患者[a)]					
投与量	本剤2.5mg 1日2回とASA 100mg 1日1回の併用 N=9152		ASA 100mg 1日1回 N=9126			
	発現例数	KM%	発現例数	KM%	HR (95%信頼区間)	p値[b)]
脳卒中、心筋梗塞、又は心血管死	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p=0.00004*
脳卒中	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23	0.58 (0.44;0.76)	p=0.00006
心筋梗塞	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p=0.14458
心血管死	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p=0.02053
全死亡	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
急性肢虚血	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) ITT解析対象集団、主要解析

b) 対ASA 100mg; log-rank p値

*主要有効性評価項目の減少は統計学的に有意

bid: twice daily; CI: confidence interval; KM %: Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk calculated at 900 days; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; od: once daily

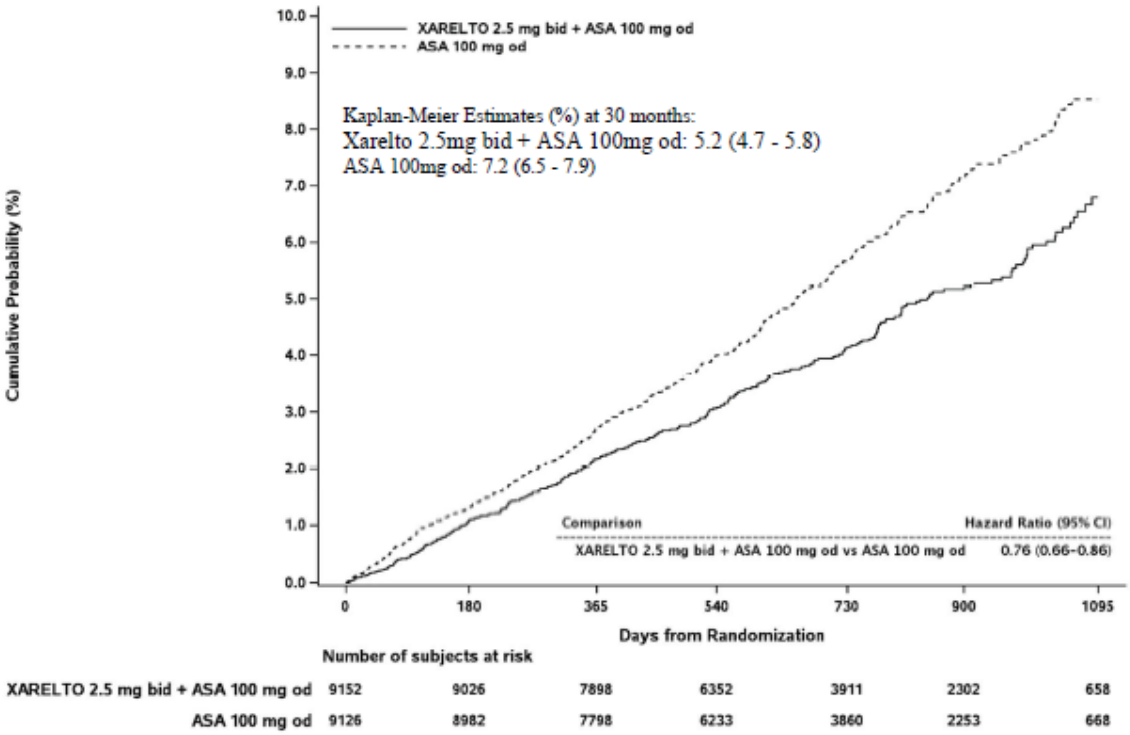
表 8：第Ⅲ相 COMPASS 試験における安全性の成績

治験対象集団	CAD/PAD患者[a)]		
投与量	本剤2.5mg 1日2回とASA 100mg 1日1回の併用 N=9152 N（累積リスク%）	ASA 100mg 1日1回 N=9126 n（累積リスク%）	ハザード比 (95%信頼区間) p値[b)]
修正ISTH分類大出血	288（3.9%）	170（2.5%）	1.70 (1.40;2.05) p <0.00001
- 致死的出血事象	15（0.2%）	10（0.2%）	1.49 (0.67;3.33) p=0.32164
-重要な臓器における（非致死的）症候性出血	63（0.9%）	49（0.7%）	1.28 (0.88;1.86) p=0.19679
再手術を必要とする手術部位における出血 （非致死的で重要でない臓器出血）	10（0.1%）	8（0.1%）	1.24 (0.49;3.14) p=0.65119
入院に至る出血（非致死的で再手術を必要としない重要でない臓器出血）	208（2.9%）	109（1.6%）	1.91 (1.51;2.41) p <0.00001
- 1泊以上の入院	172（2.3%）	90（1.3%）	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- 日帰り入院	36（0.5%）	21（0.3%）	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
重大な消化管出血	140（2.0%）	65（1.1%）	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
重大な頭蓋内出血	28（0.4%）	24（0.3%）	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

a) ITT解析対象集団、主要解析
b) 対ASA 100mg；log-rank p値
bid: twice daily; CI: confidence interval; Cum. Risk: Cumulative incidence risk (Kaplan-Meier estimates) at 30 months; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: once daily

図 2: COMPASS 試験における有効性の主要評価項目（脳卒中、心筋梗塞、心血管死）の初回発現までの時間

Figure 2: Time to first occurrence of primary efficacy outcome (stroke, myocardial infarction, cardiovascular death) in COMPASS



bid: twice daily; od: once daily; CI: confidence interval

<u>症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者</u>

主要な第Ⅲ相二重盲検である VOYAGER PAD 試験において、症候性 PAD に対する下肢血行再建術（外科的、又はハイブリッド型を含む血管内）成功後間もない患者 6,564 例を 2 つの抗血栓治療群（リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与の併用療法群又は ASA 100mg 1 日 1 回投与の単独療法群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。患者には、追加投与として標準用量のクロピドグレル 1 日 1 回、最長 6 ヵ月間の投与が許容された。本試験の目的は、症候性 PAD に対する下肢血行再建術成功後間もない患者における心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の抑制に対するリバーロキサバン＋ASA の有効性と安全性を検討することであった。

対象患者は、臨床的（機能的限界）、解剖学的（外腸骨動脈より遠位の PAD の画像所見）及び血行動態的〔下肢血行再建術の既往歴を有さない患者では足関節上腕血圧比（ABI）0.80 以下又は足趾上腕血圧比（TBI）0.60 以下、下肢血行再建術の既往歴を有する患者では ABI 0.85 以下又は TBI 0.65 以下〕エビデンスにより中等度から重度の症候性下肢アテローム硬

化性 PAD が確認された 50 歳以上の患者であった。

6 ヵ月を超えて抗血小板薬 2 剤併用療法、ASA とクロピドグレル以外の抗血小板薬又は経口抗凝固薬の追加療法を必要とする患者、頭蓋内出血、脳卒中、TIA の既往歴を有する患者、eGFR が 15mL/min 未満の患者は除外した。

追跡期間は平均 24 カ月、最長 4.1 年であった。平均年齢は 67 歳で、患者者集団の 17%は 75 歳を超えていた。インデックスイベントの血行再建術から治験薬投与開始までの期間の中央値は、全体集団で 5 日〔外科的治療で 6 日又は血管内治療で 4 日（ハイブリッド型血行再建術を含む）〕であった。全体として、患者の 53.0%がクロピドグレルによる短期間の基礎治療を受け、投与期間の中央値は 31 日であった。治験実施計画書の規定では、血行再建術が成功し止血が確認できた後、可能な限り速やかに、遅くとも 10 日以内に治験薬の投与を開始することが可能であった。

有効性主要評価項目（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、血管系の原因による大切断)の発現リスク低減効果に関して、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与の ASA 100mg 投与に対する優越性が示された（表 9 参照）。安全性主要評価項目である TIMI 分類の大出血の発現頻度は、リバーロキサバンと ASA の併用投与を受けた患者で高かったが、致死的出血又は頭蓋内出血では高くなかった（表 10 参照）。有効性の副次的評価項目は、事前に規定された階層的手順で検討した（表 9 参照）。

表 9:第Ⅲ相 VOYAGER PAD 試験における有効性の成績

治験対象集団	**症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者[a)]**		
投与量	**本剤2.5mg 1日2回とASA 100mg 1日1回の併用** **N=3286** **N（累積リスク%）[c)]**	**ASA 100mg 1日1回** **N=3278** **n（累積リスク%）[c)]**	**ハザード比** **(95%信頼区間)** **p値[d)]**
有効性主要評価項目[b)]	**508（15.5%）**	**584（17.8%）**	**0.85（0.76;0.96）** **P=0.0043 [e)] ***
- 心筋梗塞	131（4.0%）	148（4.5%）	0.88（0.70;1.12）
- 虚血性脳卒中	71（2.2%）	82（2.5%）	0.87（0.63;1.19）
- 心血管死	199（6.1%）	174（5.3%）	1.14（0.93;1.40）
- 急性肢虚血[f)]	155（4.7%）	227（6.9%）	0.67（0.55;0.82）
- 血管系の原因による大切断	103（3.1%）	115（3.5%）	0.89（0.68;1.16）

有効性副次評価項目			
再発性肢虚血のために施行される、あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術	584（17.8%）	655（20.0%）	0.88（0.79;0.99） P＝0.0140 e) ＊
冠動脈又は末梢血管(いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院	262（8.0%）	356（10.9%）	0.72（0.62;0.85） p ＜ 0.0001 e) ＊
全死亡	321（9.8%）	297（9.1%）	1.08（0.92;1.27）
VTE イベント	25（0.8%）	41（1.3%）	0.61（0.37;1.00）

a) ITT 解析対象集団、主要解析、ICAC 判定
b) MI、虚血性脳卒中、心血管死（心血管死及び原因不明の死亡）、ALI、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
c) 被験者のデータ範囲内で解析中のアウトカムイベントの初回発現のみを考慮する。
d) ハザード比（95%信頼区間）は、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無のみを共変量として層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e) 片側 p 値は、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無を因子として層別化した Log-rank 検定に基づく。
f) 急性肢虚血は、新たな脈拍欠損又は治療的介入（すなわち、血栓溶解又は血栓除去、又は緊急の血行再建術）を伴い入院に至る四肢灌流の突然の有意な悪化と定義される。

＊ 有効性評価項目の減少は統計学的に有意であった。

ALI: acute limb ischaemia; bid: twice daily; od: once daily; CI: confidence interval; MI: myocardial infarction; CV: cardiovascular; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee

表 10：第Ⅲ相 VOYAGER 試験における安全性の成績

治験対象集団	**症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者** a)		
投与量	**本剤2.5mg 1日2回とASA 100mg 1日1回の併用** **N=3,256** **n（累積リスク%）** b)	**ASA 100mg 1日1回** **N=3,248** **n（累積リスク%）** b)	**ハザード比（95%信頼区間）** c) **p値** d)
TIMI分類の「大出血」（CABG／非CABG）	62（1.9%）	44（1.4%）	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- 致死的出血	6（0.2%）	6（0.2%）	1.02 (0.33;3.15)
- 頭蓋内出血	13（0.4%）	17（0.5%）	0.78 (0.38;1.61)

- 5g/dL以上のヘモグロビン値の低下又は15%以上のヘマトクリット値の低下を伴う臨床的に明らかな出血の徴候	46（1.4%）	24（0.7%）	1.94 (1.18;3.17)
ISTH出血基準による重大な出血	140（4.3%）	100（3.1%）	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
-致死的出血	6（0.2%）	8（0.2%）	0.76 (0.26;2.19)
-重要な臓器の非致死的出血	29（0.9%）	26（0.8%）	1.14 (0.67;1.93)
ISTH出血基準による重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	246（7.6%）	139（4.3%）	1.81 (1.47;2.23)

a) 安全性解析対象集団（少なくとも治験薬の投与を1回受けたすべての無作為割り付け症例）、ICAC：Independent Clinical Adjudication Committee
b) n＝発現例数、N＝リスクのある被験者数、％＝100 * n/N、n/100患者年＝発現例数／累積リスク時間の割合
c) ハザード比（95%信頼区間）は、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無のみを共変量として層別化したCox比例ハザードモデルに基づく。
d) 両側p値は、血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無を因子として層別化したLog-rank検定に基づく。

<u>心不全を伴うCAD</u>

COMMANDER HF 試験は、非代償性心不全（HF）による入院後の心不全及び重大な冠動脈疾患（CAD）患者5,022例を対象とし、対象患者を2つの治療群〔リバーロキサバン2.5mg 1日2回投与群（N=2,507）又はプラセボ投与群（N=2,515）のいずれか〕に無作為に割付けた。全投与期間の中央値は504日であった。登録から1年以内に、少なくとも3か月間、症候性心不全を有し、左室駆出率（LVEF）≦40%である患者を対象とした。ベースライン時の駆出率の中央値は34%（IQR：28～38%）、被験者の53%はNYHAクラスⅢ又はⅣであった。

主要有効性解析（全死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合解析）において、リバーロキサバン2.5mg 1日2回投与群とプラセボ群との間に統計的有意差は認められず、〔ハザード比：0.94（95%信頼区間：0.84～1.05）、p=0.270〕、全死亡のイベント数においてリバーロキサバン群とプラセボ群の差は認められなかった（100患者年あたりの発現率11.41対11.63）〔ハザード比：0.98（95%信頼区間：0.87～1.10）、p=0.743〕。100患者年あたりの発現率（リバーロキサバン対プラセボ）は心筋梗塞で2.08対2.52〔ハザード比：0.83（95%信頼区間：0.63～1.08）、p=0.165〕、脳卒中で1.08対1.62〔ハザード比：0.66（95%信頼区間：0.47～0.95）、p=0.023〕であった。主要安全性評価項目（致死的出血又は永久的障害の可能性のある重要な臓器への出血の複合エンドポイント）は、リバーロキサバン2.5mg 1

日2回投与群18例（0.7%）及びプラセボ群23例（0.9%）で認められた〔ハザード比：0.80（95%信頼区間：0.43～1.49）、p=0.484〕。リバーロキサバン群ではプラセボ群と比較してISTH分類による大出血が統計的に有意に増加した（100患者年当たりの発現率：2.04対1.21）〔ハザード比：1.68（95%信頼区間：1.18～2.39）、p=0.003〕。
軽度及び中等度の心不全患者において、COMPASS試験のサブグループに対する治療効果は、全体集団に対する効果と同程度であった（「CAD/PAD」の項参照）。

抗リン脂質抗体症候群の3検査がすべて陽性である高リスク患者

エンドポイント判定を盲検化した医師主導による無作為化、非盲検、多施設共同試験では、血栓症の既往歴があり、抗リン脂質症候群と診断され、血栓塞栓イベント（3つの抗リン脂質検査すべてについて陽性：ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体、及び抗β2グリコプロテインⅠ抗体）のリスクが高い患者を対象に、本剤とワルファリンを比較する多施設共同、無作為化、非盲検、盲検下評価、医師主導試験が行われた。試験は、本剤群の患者でより多くのイベントが報告されたことから、120例の被験者登録後に途中中止となった。平均追跡期間は569日であった。59例が本剤20mg群（クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）50mL/min未満の患者では15mg）に、61例がワルファリン群（INR 2.0～3.0）に無作為割付けされた。血栓塞栓性イベントは、本剤群患者の12%に発現した（虚血性脳卒中4例、心筋梗塞3例）。ワルファリン群の患者では、イベントは報告されなかった。重大な出血は、本剤の4例（7%）とワルファリンの2例（3%）で発現した。

小児適応

欧州医薬品庁（EMA）は、血栓塞栓性イベントの発症抑制の適応に関して、すべての小児集団における試験成績の提出を求めないことにしている（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

5.2 薬物動態

吸収

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

本剤2.5mg錠及び10mg錠経口投与時において、食事の有無にかかわらず、バイオアベイラビリティは高く（80～100%）、吸収はほぼ完全であった。食物の摂取は、本剤2.5mg錠及び10mg錠経口投与時のAUC及びCmaxに影響を及ぼさない。本剤2.5mg及び10mg錠の投与は、食事の有無を問わない。

本剤の投与時における薬物動態は、15mg 1日1回の用量まで、概ね線形性を示す。より高い用量での本剤投与時には、溶解量に限りがあるため、用量の増加に伴い、バイオアベイラビリティ/吸収率の低下が認められる。これは食後投与時より絶食下投与時において顕著で

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

本剤の吸収は、消化管内でリバーロキサバンが放出される部位によって異なる。本剤の粉砕品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} でそれぞれ 29%及び 56%の減少が認められた。一方、本剤が小腸の遠位部又は上行結腸で放出されるように投与した際には、曝露量がさらに低下した。胃より遠位側への投与は、リバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させるので、避けること。

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

分布

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

代謝及び排泄

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

リバーロキサバンは、CYP 3A4 及び CYP 2J2、並びにチトクローム P450 が関与しない経路により代謝され、主要な生体内変換はモルホリノン環の酸化分解及びアミド結合の加水分解である。*In vitro* 試験では、リバーロキサバンが輸送体たん白である P-gp 及び BCRP（乳癌耐性たん白）の基質であることが示されている。

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

特殊集団

性別

薬物動態及び薬力学的効果に臨床的に問題となる性差は認められていない。

高齢者

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

体重

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

人種差

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

肝機能障害

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

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

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

腎機能障害

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

血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

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

患者における薬物動態データ

アテローム血栓性イベントの抑制のために本剤 2.5mg 1 日 2 回投与を受けた患者におけるリバーロキサバンの血漿中濃度〔幾何平均値（90%推定区間）〕（投与間隔中のおおよその最小～最大濃度）は、投与後 2～4 時間経過した後で 47mcg/L（13～123mcg/L）、投与後約 12 時間経過した後で 9.2mcg/L（4.4～18mcg/L mcg/L）であった。

薬物動態と薬力学的効果の関係

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

小児

18 歳未満の ACS 患者及び CAD/PAD 患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

5.3 非臨床安全性

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

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

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

6. 製剤

6.1 添加物

素錠

結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ヒプロメロース 2910、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

マクロゴール3350（日局マクロゴール4000）、ヒプロメロース2910、酸化チタン（E 171）、黄色三二酸化鉄（E 172）

6.2 配合禁忌

該当するものは知られていない。

6.3 使用期限

3年間

錠剤の粉砕

粉砕した錠剤は、水又はアップルソースと混合した際、4 時間まで安定性を示す。

6.4 貯法等に関する使用上の注意

本剤には、保存条件に関わる特別な制限はない。

6.5 容器の性質及び内容

PTP包装（ポリプロピレン製）：

14、20、28、30、56、60、98、168、又は196錠/箱

一錠ずつのミシン目入りPTP包装：　10錠/箱、又は100錠/箱

マルチパック包装：　10錠/パック　10パック入り（100錠）

PTP包装（ポリ塩化ビニル又はポリ塩化ビニリデン製）：　14錠/箱

HDPEボトル（PPキャップで施栓）：　100錠/ボトル

ただし、すべての包装が、市場に供給されない可能性がある。

6.6 廃棄時の特別な注意

未使用の医薬品又は不要な資材は、地域の規制要件に従って廃棄すること。

錠剤の粉砕

リバーロキサバン錠は、破砕して水 50mL に懸濁後、経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻チューブを用いて投与することができる。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。チューブは投与後、水で洗い流す。本剤の吸収は活性物質放出部位に依存するため、胃より遠位側への投与はリバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させることがあるので、避けること。2.5mg 錠の投与直後には経腸栄養の必要はない。

7. 医薬品市販承認取得者

Bayer AG

51368 Leverkusen
Germany

8. 医薬品市販承認許可番号

EU/1/08/472/025-035、EU/1/08/472/046-047

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日： 2008 年 9 月 30 日

承認更新日： 2018 年 5 月 22 日

10. 改訂年月

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）を参照

以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

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

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA
See full prescribing information for complete boxed warning.

(A) Premature discontinuation of XARELTO increases the risk of thrombotic events

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. To reduce this risk, consider coverage with another anticoagulant if XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy. (2.2, 2.3, 5.1, 14.1)

(B) Spinal/epidural hematoma

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

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment and if observed, treat urgently. Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients who are or who need to be anticoagulated. (5.3)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.7, 1.8)	08/2021
Indications and Usage (1.9, 1.10)	12/2021
Dosage and Administration (2.1)	08/2021
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.5, 2.6, 2.7)	12/2021
Warnings and Precautions (5.4, 5.5)	12/2021

----------INDICATIONS AND USAGE----------

XARELTO is a factor Xa inhibitor indicated:

- to reduce risk of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation (1.1)
- for treatment of deep vein thrombosis (DVT) (1.2)
- for treatment of pulmonary embolism (PE) (1.3)
- for reduction in the risk of recurrence of DVT or PE (1.4)
- for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery (1.5)
- for prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in acutely ill medical patients (1.6)
- to reduce the risk of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD) (1.7)
- to reduce the risk of major thrombotic vascular events in patients with peripheral artery disease (PAD), including patients after recent lower extremity revascularization due to symptomatic PAD (1.8)
- for treatment of VTE and reduction in the risk of recurrent VTE in pediatric patients from birth to less than 18 years (1.9)
- for thromboprophylaxis in pediatric patients 2 years and older with congenital heart disease after the Fontan procedure (1.10)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Nonvalvular Atrial Fibrillation: 15 or 20 mg, once daily with food (2.1)
- Treatment of DVT and/or PE: 15 mg orally twice daily with food for the first 21 days followed by 20 mg orally once daily with food for the remaining treatment (2.1)
- Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for DVT and/or PE: 10 mg once daily with or without food, after at least 6 months of standard anticoagulant treatment (2.1)
- Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery: 10 mg orally once daily with or without food (2.1)
- Prophylaxis of VTE in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding: 10 mg once daily, with or without food, in hospital and after hospital discharge for a total recommended duration of 31 to 39 days (2.1)
- CAD or PAD: 2.5 mg orally twice daily with or without food, in combination with aspirin (75-100 mg) once daily (2.1)
- Pediatric Patients: See dosing recommendations in the Full Prescribing Information (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Tablets: 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg (3)
- For oral suspension: 1 mg/mL once reconstituted (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

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

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Risk of bleeding: XARELTO can cause serious and fatal bleeding. An agent to reverse the activity of rivaroxaban is available. (5.2)
- Pregnancy-related hemorrhage: Use XARELTO with caution in pregnant women due to the potential for obstetric hemorrhage and/or emergent delivery. (5.7, 8.1)
- Prosthetic heart valves: XARELTO use not recommended. (5.8)
- Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome: XARELTO use not recommended. (5.10)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reaction (>5%) in adult patients was bleeding. (6.1)
- The most common adverse reactions (>10%) in pediatric patients were bleeding, cough, vomiting, and gastroenteritis. (6.1)

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

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Avoid combined P-gp and strong CYP3A inhibitors and inducers (7.2, 7.3)
- Anticoagulants: Avoid concomitant use (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Renal impairment: Avoid or adjust dose (8.6)
- Hepatic impairment: Avoid use in Child-Pugh B and C hepatic impairment or hepatic disease associated with coagulopathy (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 1.3 Treatment of Pulmonary Embolism
- 1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and/or Pulmonary Embolism
- 1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
- 1.6 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding
- 1.7 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease (CAD)
- 1.8 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease (PAD), Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

1.9 Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients
1.10 Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage in Adults
2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients
2.3 Switching to and from XARELTO
2.4 Discontinuation for Surgery and other Interventions
2.5 Missed Dose
2.6 Administration Options
2.7 Preparation Instructions for Pharmacy of XARELTO for Oral Suspension
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation
5.2 Risk of Bleeding
5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture
5.4 Use in Patients with Renal Impairment
5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment
5.6 Use with P-gp and Strong CYP3A Inhibitors or Inducers
5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage
5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves
5.9 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients Who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy
5.10 Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 General Inhibition and Induction Properties
7.2 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems
7.3 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems
7.4 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 QT/QTc Prolongation
13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation
14.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)
14.3 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE
14.4 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
14.5 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding
14.6 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD
14.7 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with PAD, Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD
14.8 Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients
14.9 Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

A. Premature discontinuation of XARELTO increases the risk of thrombotic events

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation with XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Studies (14.1)]*.

B. Spinal/epidural hematoma

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

- **use of indwelling epidural catheters**
- **concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, other anticoagulants**
- **a history of traumatic or repeated epidural or spinal punctures**
- **a history of spinal deformity or spinal surgery**
- **optimal timing between the administration of XARELTO and neuraxial procedures is not known**

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

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

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

1 INDICATIONS AND USAGE

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

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

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

1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis

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

1.3 Treatment of Pulmonary Embolism

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

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

XARELTO is indicated for the reduction in the risk of recurrence of DVT and/or PE in adult patients at continued risk for recurrent DVT and/or PE after completion of initial treatment lasting at least 6 months.

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

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

1.6 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

XARELTO is indicated for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) and VTE related death during hospitalization and post hospital discharge in adult patients admitted for an acute medical illness who are at risk for thromboembolic complications due to moderate or severe restricted mobility and other risk factors for VTE and not at high risk of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Studies (14.5)]*.

1.7 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease (CAD)

XARELTO, in combination with aspirin, is indicated to reduce the risk of major cardiovascular events (cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) in adult patients with coronary artery disease.

1.8 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease (PAD), Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

XARELTO, in combination with aspirin, is indicated to reduce the risk of major thrombotic vascular events (myocardial infarction, ischemic stroke, acute limb ischemia, and major amputation of a vascular etiology) in adult patients with PAD, including patients who have recently undergone a lower extremity revascularization procedure due to symptomatic PAD.

1.9 Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

XARELTO is indicated for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and the reduction in the risk of recurrent VTE in pediatric patients from birth to less than 18 years after at least 5 days of initial parenteral anticoagulant treatment.

1.10 Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure

XARELTO is indicated for thromboprophylaxis in pediatric patients aged 2 years and older with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults

Table 1: Recommended Dosage in Adults

Indication	Renal Considerations*	Dosage	Food/Timing†
Reduction in Risk of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation	CrCl >50 mL/min	20 mg once daily	Take with evening meal
	CrCl ≤50 mL/min‡	15 mg once daily	Take with evening meal
Treatment of DVT and/or PE	CrCl ≥15 mL/min‡	15 mg twice daily **▼ after 21 days, transition to ▼** 20 mg once daily	Take with food, at the same time each day
	CrCl <15 mL/min	Avoid Use	
Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for DVT and/or PE	CrCl ≥15 mL/min‡	10 mg once daily, after at least 6 months of standard anticoagulant treatment	Take with or without food
	CrCl <15 mL/min	Avoid Use	
Prophylaxis of DVT Following:			
- **Hip Replacement Surgery**§	CrCl ≥15 mL/min‡	10 mg once daily for 35 days, 6-10 hours after surgery once hemostasis has been established	Take with or without food
	CrCl <15 mL/min	Avoid Use	
- **Knee Replacement Surgery**§	CrCl ≥15 mL/min‡	10 mg once daily for 12 days, 6-10 hours after surgery once hemostasis has been established	Take with or without food
	CrCl <15 mL/min	Avoid Use	
Prophylaxis of VTE in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding	CrCl ≥15 mL/min‡	10 mg once daily, in hospital and after hospital discharge, for a total recommended duration of 31 to 39 days	Take with or without food
	CrCl <15 mL/min	Avoid Use	
Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events (CV Death, MI, and Stroke) in CAD	No dose adjustment needed based on CrCl	2.5 mg twice daily, plus aspirin (75-100 mg) once daily	Take with or without food
Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in PAD, Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD	No dose adjustment needed based on CrCl	2.5 mg twice daily, plus aspirin (75-100 mg) once daily. When starting therapy after a successful lower extremity revascularization procedure, initiate once hemostasis has been established.	Take with or without food

* Calculate CrCl based on actual weight. *[See Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.6)]*

† *See Clinical Pharmacology (12.3)*

‡ Patients with CrCl <30 mL/min were not studied, but administration of XARELTO is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*

§ *See Dosage and Administration (2.4)*

2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients

Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

Table 2: Recommended Dosage in Pediatric Patients Birth to Less than 18 Years for Treatment of and Reduction in Risk of Recurrent VTE*,†

Dosage Form	Body Weight	1 mg XARELTO = 1 mL Suspension			
		Dosage			Total Daily Dose‡
		Once a Day§	2 Times a Day§	3 Times a Day§	
Oral Suspension Only	2.6 kg to 2.9 kg			0.8 mg	2.4 mg
	3 kg to 3.9 kg			0.9 mg	2.7 mg
	4 kg to 4.9 kg			1.4 mg	4.2 mg
	5 kg to 6.9 kg			1.6 mg	4.8 mg
	7 kg to 7.9 kg			1.8 mg	5.4 mg
	8 kg to 8.9 kg			2.4 mg	7.2 mg
	9 kg to 9.9 kg			2.8 mg	8.4 mg
	10 kg to 11.9 kg			3 mg	9 mg
	12 kg to 29.9 kg		5 mg		10 mg
Oral Suspension or Tablets	30 kg to 49.9 kg	15 mg			15 mg
	≥50 kg	20 mg			20 mg

* Initiate XARELTO treatment following at least 5 days of initial parenteral anticoagulation therapy.

† Patients <6 months of age should meet the following criteria: at birth were at least 37 weeks of gestation, have had at least 10 days of oral feeding, and weigh ≥2.6 kg at the time of dosing.

‡ All doses should be taken with feeding or with food since exposures match that of 20 mg daily dose in adults.

§ Once a day: approximately 24 hours apart; 2 times a day: approximately 12 hours apart; 3 times a day: approximately 8 hours apart

Dosing of XARELTO was not studied and therefore dosing cannot be reliably determined in the following patient populations. Its use is therefore not recommended in children less than 6 months of age with any of the following:

- Less than 37 weeks of gestation at birth
- Less than 10 days of oral feeding
- Body weight of less than 2.6 kg.

To increase absorption, all doses should be taken with feeding or with food.

Monitor the child's weight and review the dose regularly, especially for children below 12 kg. This is to ensure a therapeutic dose is maintained.

All pediatric patients (except <2 years old with catheter-related thrombosis): Therapy with XARELTO should be continued for at least 3 months in children with thrombosis. Treatment can be extended up to 12 months when clinically necessary. The benefit of continued therapy beyond 3 months should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential risk of bleeding.

Pediatric patients <2 years old with catheter-related thrombosis: Therapy with XARELTO should be continued for at least 1 month in children less than 2 years old with catheter-related thrombosis. Treatment can be extended up to 3 months when clinically necessary. The benefit of continued therapy beyond 1 month should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential risk of bleeding.

Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure

Table 3: Recommended Dosage for Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease

Dosage Form	Body Weight	1 mg XARELTO = 1 mL Suspension		
		Dosage		Total Daily Dose*
		Once a Day†	2 Times a Day†	
Oral Suspension Only	7 kg to 7.9 kg		1.1 mg	2.2 mg
	8 kg to 9.9 kg		1.6 mg	3.2 mg
	10 kg to 11.9 kg		1.7 mg	3.4 mg
	12 kg to 19.9 kg		2 mg	4 mg
	20 kg to 29.9 kg		2.5 mg	5 mg
	30 kg to 49.9 kg	7.5 mg		7.5 mg
Oral Suspension or Tablets	≥50 kg	10 mg		10 mg

* All doses can be taken with or without food since exposures match that of 10 mg daily dose in adults.

† Once a day: approximately 24 hours apart; 2 times a day: approximately 12 hours apart.

Administration in Pediatric Patients

Food Effect:

For the treatment of VTE in children, the dose should be taken with food to increase absorption. For thromboprophylaxis after Fontan procedure, the dose can be taken with or without food.

Vomit or Spit up: If the patient vomits or spits up the dose within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the patient vomits more than 30 minutes after the dose is taken, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled. If the patient vomits or spits up the dose repeatedly, the caregiver should contact the child's doctor right away.

Tablets: XARELTO tablet must not be split in an attempt to provide a fraction of a tablet dose.

For children unable to swallow 10, 15, or 20 mg whole tablets, XARELTO oral suspension should be used. XARELTO 2.5 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Use in Renal Impairment in Pediatric Patients

Patients 1 Year of Age or Older

- Mild renal impairment (eGFR: 50 to ≤ 80 mL/min/1.73 m^2): No dose adjustment is required.
- Moderate or severe renal impairment (eGFR: <50 mL/min/1.73 m^2): avoid use, as limited clinical data are available.

Estimated glomerular filtration rate (eGFR) can be done using the updated Schwartz formula, eGFR (Schwartz) = (0.413 x height in cm)/serum creatinine in mg/dL, if serum creatinine (SCr) is measured by an enzymatic creatinine method that has been calibrated to be traceable to isotope dilution mass spectrometry (IDMS).

If SCr is measured with routine methods that have not been recalibrated to be traceable to IDMS (e.g., the traditional Jaffé reaction), the eGFR should be obtained from the original Schwartz formula: eGFR (mL/min/1.73 m^2) = k * height (cm)/SCr (mg/dL), where k is proportionality constant:

k = 0.55 in children 1 year to 13 years

k = 0.55 in girls > 13 and < 18 years

k = 0.70 in boys > 13 and < 18 years

Patients Less than 1 Year of Age

Determine renal function using serum creatinine. Avoid use of XARELTO in pediatric patients younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile, as no clinical data are available.

Table 4: Reference Values of Serum Creatinine in Pediatric Patients <1 Year of Age

Age	97.5th Percentile of Creatinine (mg/dL)	97.5th Percentile of Creatinine (µmol/L)
Week 2	0.52	46
Week 3	0.46	41
Week 4	0.42	37
Month 2	0.37	33
Month 3	0.34	30
Month 4-6	0.34	30
Month 7-9	0.34	30
Month 10-12	0.36	32

2.3 Switching to and from XARELTO

Switching from Warfarin to XARELTO - When switching patients from warfarin to XARELTO, discontinue warfarin and start XARELTO as soon as the International Normalized Ratio (INR) is below 3.0 in adults and below 2.5 in pediatric patients to avoid periods of inadequate anticoagulation.

Switching from XARELTO to Warfarin –

- Adults:

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

- Pediatric Patients:

To ensure adequate anticoagulation during the transition from XARELTO to warfarin, continue XARELTO for at least 2 days after the first dose of warfarin. After 2 days of co-administration, an INR should be obtained prior to the next scheduled dose of XARELTO. Co-administration of XARELTO and warfarin is advised to continue until the INR is ≥ 2.0.

Once XARELTO is discontinued, INR testing may be done reliably 24 hours after the last dose.

Switching from XARELTO to Anticoagulants other than Warfarin - For adult and pediatric patients currently taking XARELTO and transitioning to an anticoagulant with rapid onset, discontinue XARELTO and give the first dose of the other anticoagulant (oral or parenteral) at the time that the next XARELTO dose would have been taken *[see Drug Interactions (7.4)]*.

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

2.4 Discontinuation for Surgery and other Interventions

If anticoagulation must be discontinued to reduce the risk of bleeding with surgical or other procedures, XARELTO should be stopped at least 24 hours before the procedure to reduce the risk of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. In deciding whether a procedure should be delayed until 24 hours after the last dose of XARELTO, the increased risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention. XARELTO should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established, noting that the time to onset of therapeutic effect is short *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. If oral medication cannot be taken during or after surgical intervention, consider administering a parenteral anticoagulant.

2.5 Missed Dose

Adults

- For patients receiving 2.5 mg twice daily: if a dose is missed, the patient should take a single 2.5 mg XARELTO dose as recommended at the next scheduled time.
- For patients receiving 15 mg twice daily: The patient should take XARELTO immediately to ensure intake of 30 mg XARELTO per day. Two 15 mg tablets may be taken at once.
- For patients receiving 20 mg, 15 mg or 10 mg once daily: The patient should take the missed XARELTO dose immediately. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Pediatric Patients

- If XARELTO is taken once a day, the patient should take the missed dose as soon as possible once it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed. The patient should not take two doses to make up for a missed dose.
- If XARELTO is taken two times a day, the patient should take the missed morning dose as soon as possible once it is noticed. A missed morning dose may be taken together with the evening dose. A missed evening dose can only be taken in the same evening.
- If XARELTO is taken three times a day, if a dose is missed, the patient should skip the missed dose and go back to the regular dosing schedule at the usual time without compensating for the missed dose.

On the following day, the patient should continue with their regular regimen.

2.6 Administration Options

For adult patients who are unable to swallow whole tablets, XARELTO tablets (all strengths) may be crushed and mixed with applesauce immediately prior to use and administered orally. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should be immediately followed by food. Administration with food is not required for the 2.5 mg or 10 mg tablets *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Administration of XARELTO tablets via nasogastric (NG) tube or gastric feeding tube: After confirming gastric placement of the tube, XARELTO tablets (all strengths) may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via an NG tube or gastric feeding tube. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of drug release, avoid administration of XARELTO distal to the stomach which can result in reduced absorption and thereby, reduced drug exposure. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose

should then be immediately followed by enteral feeding. Enteral feeding is not required following administration of the 2.5 mg or 10 mg tablets *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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

Administration of XARELTO suspension via NG tube or gastric feeding tube: XARELTO oral suspension may be given through NG or gastric feeding tube. After the administration, flush the feeding tube with water.

For the treatment or reduction in risk of recurrent VTE in pediatric patients, the dose should then be immediately followed by enteral feeding to increase absorption. For the thromboprophylaxis in pediatric patients with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure, the dose does not require to be followed by enteral feeding.

An *in vitro* compatibility study indicated that XARELTO suspension can be used with PVC, polyurethane or silicone NG tubing.

2.7 Preparation Instructions for Pharmacy of XARELTO for Oral Suspension

Do not add flavor as product is already flavored (sweet and creamy).

Reconstitute before dispensing:

- Tap the bottle until all granules flow freely.
- Add 150 mL of purified water for reconstitution.
- Shake for 60 seconds. Check that all granules are wetted and the suspension is uniform.
- Push the adaptor into bottleneck and recap bottle.
- The suspension must be used within 60 days.
- Write the “Discard after” date on the bottle and carton.

Dispensing Instructions:

- Dispense in the original bottle.
- Dispense the bottle upright with the syringes provided in the original carton.

Store reconstituted suspension at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Do not freeze.

It is recommended the pharmacist counsel the caregiver on proper use. Alert the patient or caregiver to read the Medication Guide and Instructions for Use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 2.5 mg tablets: Round, light yellow, and film-coated with a triangle pointing down above a "2.5" marked on one side and "Xa" on the other side
- 10 mg tablets: Round, light red, biconvex and film-coated with a triangle pointing down above a "10" marked on one side and "Xa" on the other side
- 15 mg tablets: Round, red, biconvex, and film-coated with a triangle pointing down above a "15" marked on one side and "Xa" on the other side
- 20 mg tablets: Triangle-shaped, dark red, and film-coated with a triangle pointing down above a "20" marked on one side and "Xa" on the other side
- For oral suspension: white to off-white granules; once reconstituted, provide flavored white to off-white opaque liquid with a concentration of 1 mg/mL.

4 CONTRAINDICATIONS

XARELTO is contraindicated in patients with:

- active pathological bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- severe hypersensitivity reaction to XARELTO (e.g., anaphylactic reactions) *[see Adverse Reactions (6.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, in the absence of adequate alternative anticoagulation increases the risk of thrombotic events. An increased rate of stroke was observed during the transition from XARELTO to warfarin in clinical trials in atrial fibrillation patients. If XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4) and Clinical Studies (14.1)]*.

5.2 Risk of Bleeding

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

Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss and consider the need for blood replacement. Discontinue XARELTO in patients with active pathological hemorrhage. The terminal elimination half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years.

Concomitant use of other drugs that impair hemostasis increases the risk of bleeding. These include aspirin, $P2Y_{12}$ platelet inhibitors, dual antiplatelet therapy, other antithrombotic agents,

fibrinolytic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *[see Drug Interactions (7.4)]*, selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors.

Concomitant use of drugs that are known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors increases rivaroxaban exposure and may increase bleeding risk *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Risk of Hemorrhage in Acutely Ill Medical Patients at High Risk of Bleeding

Acutely ill medical patients with the following conditions are at increased risk of bleeding with the use of XARELTO for primary VTE prophylaxis: history of bronchiectasis, pulmonary cavitation, or pulmonary hemorrhage, active cancer (i.e., undergoing acute, in-hospital cancer treatment), active gastroduodenal ulcer in the three months prior to treatment, history of bleeding in the three months prior to treatment, or dual antiplatelet therapy. XARELTO is not for use for primary VTE prophylaxis in these hospitalized, acutely ill medical patients at high risk of bleeding.

Reversal of Anticoagulant Effect

An agent to reverse the anti-factor Xa activity of rivaroxaban is available. Because of high plasma protein binding, rivaroxaban is not dialyzable *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. Use of procoagulant reversal agents, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa, may be considered but has not been evaluated in clinical efficacy and safety studies. Monitoring for the anticoagulation effect of rivaroxaban using a clotting test (PT, INR or aPTT) or anti-factor Xa (FXa) activity is not recommended.

5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture

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

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

An indwelling epidural or intrathecal catheter should not be removed before at least 2 half-lives have elapsed (i.e., 18 hours in young patients aged 20 to 45 years and 26 hours in elderly patients

aged 60 to 76 years), after the last administration of XARELTO *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The next XARELTO dose should not be administered earlier than 6 hours after the removal of the catheter. If traumatic puncture occurs, delay the administration of XARELTO for 24 hours.

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

5.4 Use in Patients with Renal Impairment

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Periodically assess renal function as clinically indicated (i.e., more frequently in situations in which renal function may decline) and adjust therapy accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Consider dose adjustment or discontinuation of XARELTO in patients who develop acute renal failure while on XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

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

In patients with CrCl <30 mL/min, rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects are increased compared to patients with normal renal function. There are limited clinical data in patients with CrCl 15 to <30 mL/min; therefore, observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in these patients. There are no clinical data in patients with CrCl <15 mL/min (including patients on dialysis); therefore, avoid the use of XARELTO in these patients.

Discontinue XARELTO in patients who develop acute renal failure while on treatment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

In patients with CrCl <30 mL/min, rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects are increased compared to patients with normal renal function. There are limited clinical data in patients with CrCl 15 to <30 mL/min; therefore, observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in these patients. There are no clinical data in patients with CrCl

<15 mL/min (including patients on dialysis); therefore, avoid the use of XARELTO in these patients.

Discontinue XARELTO in patients who develop acute renal failure while on treatment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

In patients with CrCl <30 mL/min, rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects are increased compared to patients with normal renal function. There are limited clinical data in patients with CrCl 15 to <30 mL/min; therefore, observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in these patients. There are no clinical data in patients with CrCl <15 mL/min (including patients on dialysis); therefore, avoid the use of XARELTO in these patients.

Discontinue XARELTO in patients who develop acute renal failure while on treatment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Pediatric Patients

There are limited clinical data in pediatric patients 1 year or older with moderate or severe renal impairment (eGFR <50 mL/min/1.73 m^2); therefore, avoid the use of XARELTO in these patients.

There are no clinical data in pediatric patients younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile; therefore, avoid the use of XARELTO in these patients *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment

No clinical data are available for adult patients with severe hepatic impairment.

Avoid use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy since drug exposure and bleeding risk may be increased *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

No clinical data are available in pediatric patients with hepatic impairment.

5.6 Use with P-gp and Strong CYP3A Inhibitors or Inducers

Avoid concomitant use of XARELTO with known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are known combined P-gp and strong CYP3A inducers *[see Drug Interactions (7.3)]*.

5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage

In pregnant women, XARELTO should be used only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus. XARELTO dosing in pregnancy has not been studied. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be monitored with standard laboratory testing. Promptly evaluate any signs or symptoms suggesting blood loss (e.g., a drop in hemoglobin and/or hematocrit, hypotension, or fetal distress) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves

On the basis of the GALILEO study, use of XARELTO is not recommended in patients who have had transcatheter aortic valve replacement (TAVR) because patients randomized to XARELTO experienced higher rates of death and bleeding compared to those randomized to an anti-platelet regimen. The safety and efficacy of XARELTO have not been studied in patients with other prosthetic heart valves or other valve procedures. Use of XARELTO is not recommended in patients with prosthetic heart valves.

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

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

5.10 Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome

Direct-acting oral anticoagulants (DOACs), including XARELTO, are not recommended for use in patients with triple-positive antiphospholipid syndrome (APS). For patients with APS (especially those who are triple positive [positive for lupus anticoagulant, anticardiolipin, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies]), treatment with DOACs has been associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Increased Risk of Stroke After Discontinuation in Nonvalvular Atrial Fibrillation *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Bleeding Risk *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)]*
- Spinal/Epidural Hematoma *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

During clinical development for the approved indications, 34,947 adult patients were exposed to XARELTO.

Hemorrhage

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

Nonvalvular Atrial Fibrillation

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

Table 5 shows the number of patients experiencing various types of bleeding events in the ROCKET AF trial.

Table 5: Bleeding Events in ROCKET AF*- On Treatment Plus 2 Days

Parameter	XARELTO N=7111 n (%/year)	Warfarin N=7125 n (%/year)	XARELTO vs. Warfarin HR (95% CI)
Major Bleeding[†]	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
Intracranial Hemorrhage (ICH)[‡]	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
Hemorrhagic Stroke[§]	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
Other ICH	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
Gastrointestinal (GI)[¶]	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
Fatal Bleeding[#]	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31, 0.79)
ICH	24 (0.2)	42 (0.4)	0.58 (0.35, 0.96)
Non-intracranial	3 (0.0)	13 (0.1)	0.23 (0.07, 0.82)

Abbreviations: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence interval, CRNM = Clinically Relevant Non-Major.

* Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment.

† Defined as clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.

‡ Intracranial bleeding events included intraparenchymal, intraventricular, subdural, subarachnoid and/or epidural hematoma.

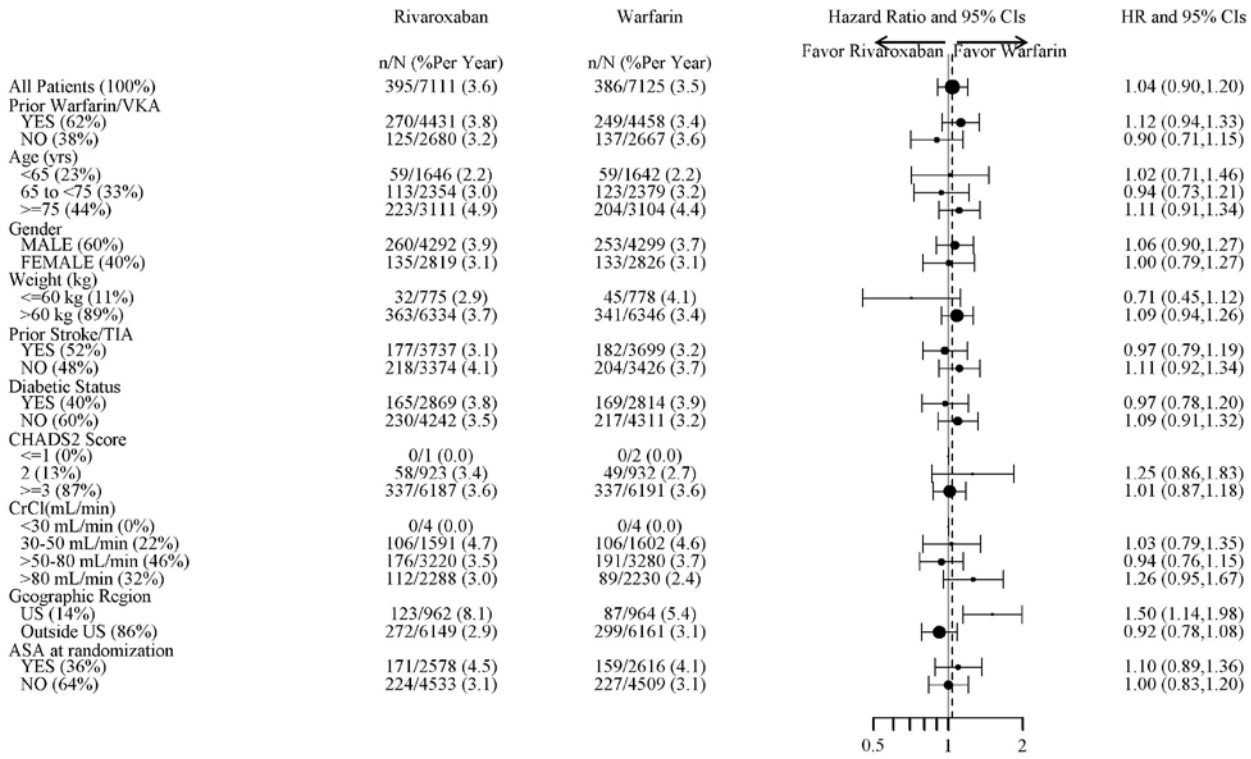
§ Hemorrhagic stroke in this table specifically refers to non-traumatic intraparenchymal and/or intraventricular hematoma in patients on treatment plus 2 days.

¶ Gastrointestinal bleeding events included upper GI, lower GI, and rectal bleeding.

Fatal bleeding is adjudicated death with the primary cause of death from bleeding.

Figure 1 shows the risk of major bleeding events across major subgroups.

Figure 1: Risk of Major Bleeding Events by Baseline Characteristics in ROCKET AF – On Treatment Plus 2 Days



Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and all of which were pre-specified (diabetic status was not pre-specified in the subgroup but was a criterion for the CHADS2 score). The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)

EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

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

Table 6 shows the number of patients experiencing major bleeding events in the pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 6: Bleeding Events* in the Pooled Analysis of EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

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

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

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

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

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

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

EINSTEIN CHOICE Study

In the EINSTEIN CHOICE clinical study, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 1% for XARELTO 10 mg, 2% for XARELTO 20 mg, and 1% for acetylsalicylic acid (aspirin) 100 mg. The mean duration of treatment was 293 days for XARELTO 10 mg-treated patients and 286 days for aspirin 100 mg-treated patients.

Table 7 shows the number of patients experiencing bleeding events in the EINSTEIN CHOICE study.

Table 7: Bleeding Events* in EINSTEIN CHOICE

Parameter	XARELTO† 10 mg N=1127 n (%)	Acetylsalicylic Acid (aspirin)† 100 mg N=1131 n (%)
Major bleeding event	5 (0.4)	3 (0.3)
Fatal bleeding	0	1 (<0.1)
Non-fatal critical organ bleeding	2 (0.2)	1 (<0.1)
Non-fatal non-critical organ bleeding‡	3 (0.3)	1 (<0.1)
Clinically relevant non-major (CRNM) bleeding§	22 (2.0)	20 (1.8)
Any bleeding	151 (13.4)	138 (12.2)

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

† Treatment schedule: XARELTO 10 mg once daily or aspirin 100 mg once daily.

‡ Major bleeding which is not fatal or in a critical organ, but resulting in a decrease in Hb ≥ 2 g/dL and/or transfusion of ≥ 2 units of whole blood or packed red blood cells.

§ Bleeding which was clinically overt, did not meet the criteria for major bleeding, but was associated with medical intervention, unscheduled contact with a physician, temporary cessation of treatment, discomfort for the patient, or impairment of activities of daily life.

In the EINSTEIN CHOICE study, there was an increased incidence of bleeding, including major and CRNM bleeding in the XARELTO 20 mg group compared to the XARELTO 10 mg or aspirin 100 mg groups.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

The rates of major bleeding events and any bleeding events observed in patients in the RECORD clinical trials are shown in Table 8.

Table 8: Bleeding Events* in Patients Undergoing Hip or Knee Replacement Surgeries (RECORD 1-3)

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

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

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

‡ Includes major bleeding events

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

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

In the MAGELLAN study, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events. Cases of pulmonary hemorrhage and pulmonary hemorrhage with bronchiectasis were observed. Patients with bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer (i.e., undergoing acute, in-hospital cancer treatment), dual antiplatelet

therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months all had an excess of bleeding with XARELTO compared with enoxaparin/placebo and are excluded from all MAGELLAN data presented in Table 9. The incidence of bleeding leading to drug discontinuation was 2.5% for XARELTO vs. 1.4% for enoxaparin/placebo.

Table 9 shows the number of patients experiencing various types of bleeding events in the MAGELLAN study.

Table 9: Bleeding Events in MAGELLAN[*] Study–Safety Analysis Set - On Treatment Plus 2 Days

MAGELLAN Study[¶]	XARELTO 10 mg N=3218 n (%)	Enoxaparin 40 mg /placebo N=3229 n (%)
Major bleeding[‡†]	22 (0.7)	15 (0.5)
Critical site bleeding	7 (0.2)	4 (0.1)
Fatal bleeding[§]	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Clinically relevant non-major bleeding events (CRNM)	93 (2.9)	34 (1.1)

* Patients at high risk of bleeding (i.e. bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months) were excluded.

† Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment.

‡ Defined as clinically overt bleeding associated with a drop in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.

§ Fatal bleeding is adjudicated death with the primary cause of death from bleeding.

¶ Patients received either XARELTO or placebo once daily for 35 ±4 days starting in hospital and continuing post hospital discharge or received enoxaparin or placebo once daily for 10 ±4 days in the hospital.

Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD

In the COMPASS trial overall, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 2.7% for XARELTO 2.5 mg twice daily vs. 1.2% for placebo on background therapy for all patients with aspirin 100 mg once daily. The incidences of important bleeding events in the CAD and PAD populations in COMPASS were similar.

Table 10 shows the number of patients experiencing various types of major bleeding events in the COMPASS trial.

Table 10: Major Bleeding Events in COMPASS - On Treatment Plus 2 Days*

Parameter	XARELTO† N=9134 n (%/year)	Placebo† N=9107 n (%/year)	XARELTO vs. Placebo HR (95 % CI)
Modified ISTH Major Bleeding‡	263 (1.6)	144 (0.9)	1.8 (1.5, 2.3)
- Fatal bleeding event	12 (<0.1)	8 (<0.1)	1.5 (0.6, 3.7)
Intracranial hemorrhage (ICH)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	2.0 (0.5, 8.0)
Non-intracranial	6 (<0.1)	5 (<0.1)	1.2 (0.4, 4.0)
- Symptomatic bleeding in critical organ (non-fatal)	58 (0.3)	43 (0.3)	1.4 (0.9, 2.0)
- ICH (fatal and non-fatal)	23 (0.1)	21 (0.1)	1.1 (0.6, 2.0)
Hemorrhagic Stroke	18 (0.1)	13 (<0.1)	1.4 (0.7, 2.8)
Other ICH	6 (<0.1)	9 (<0.1)	0.7 (0.2, 1.9)
- Bleeding into the surgical site requiring reoperation (non-fatal, not in critical organ)	7 (<0.1)	6 (<0.1)	1.2 (0.4, 3.5)
- Bleeding leading to hospitalization (non-fatal, not in critical organ, not requiring reoperation)	188 (1.1)	91 (0.5)	2.1 (1.6, 2.7)
Major GI bleeding	117 (0.7)	49 (0.3)	2.4 (1.7, 3.4)

* Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment in the safety analysis set in COMPASS patients.

† Treatment schedule: XARELTO 2.5 mg twice daily or placebo. All patients received background therapy with aspirin 100 mg once daily.

‡ Defined as i) fatal bleeding, or ii) symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, intraspinal, intracranial, intraocular, respiratory, pericardial, liver, pancreas, retroperitoneal, adrenal gland or kidney; or iii) bleeding into the surgical site requiring reoperation, or iv) bleeding leading to hospitalization.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease (PAD), Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

The incidence of premature permanent discontinuation due to bleeding events for XARELTO 2.5 mg twice daily vs. placebo on background therapy with aspirin 100 mg once daily in VOYAGER was 4.1% vs. 1.6% and in COMPASS PAD was 2.7% vs. 1.3%, respectively.

Table 11 shows the number of patients experiencing various types of TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) major bleeding events in the VOYAGER trial. The most common site of bleeding was gastrointestinal.

Table 11: Major Bleeding Events* in VOYAGER- On Treatment Plus 2 Days

	XARELTO† N=3256		Placebo† N=3248		XARELTO vs. Placebo HR (95 % CI)
Parameter	**n (%)**	**Event rate %/year**	**n (%)**	**Event rate %/year**	
TIMI Major Bleeding (CABG/non-CABG)	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.4 (1.0, 2.1)
Fatal bleeding	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.0 (0.3, 3.2)
Intracranial bleeding	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.8 (0.4, 1.6)
Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dL or drop in hematocrit of ≥15%	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.9 (1.2, 3.2)

* Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories.

† Treatment schedule: XARELTO 2.5 mg twice daily or placebo. All patients received background therapy with aspirin 100 mg once daily.

CABG: Coronary artery bypass graft; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction Bleeding Criteria

Other Adverse Reactions

Non-hemorrhagic adverse reactions reported in ≥1% of XARELTO-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies are shown in Table 12.

Table 12: Other Adverse Reactions* Reported by ≥1% of XARELTO-Treated Patients in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

Body System Adverse Reaction		
EINSTEIN DVT Study	**XARELTO 20 mg N=1718 n (%)**	**Enoxaparin/VKA N=1711 n (%)**
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain	46 (2.7)	25 (1.5)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	24 (1.4)	15 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	50 (2.9)	31 (1.8)
Muscle spasm	23 (1.3)	13 (0.8)
Nervous system disorders		
Dizziness	38 (2.2)	22 (1.3)
Psychiatric disorders		
Anxiety	24 (1.4)	11 (0.6)
Depression	20 (1.2)	10 (0.6)
Insomnia	28 (1.6)	18 (1.1)
EINSTEIN PE Study	**XARELTO 20 mg N=2412 n (%)**	**Enoxaparin/VKA N=2405 n (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	53 (2.2)	27 (1.1)

* Adverse reaction with Relative Risk >1.5 for XARELTO versus comparator

Non-hemorrhagic adverse reactions reported in ≥1% of XARELTO-treated patients in RECORD 1-3 studies are shown in Table 13.

Table 13: Other Adverse Drug Reactions* Reported by ≥1% of XARELTO-Treated Patients in RECORD 1-3 Studies

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

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

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

Pediatric Patients

Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

The safety assessment is based on data from the EINSTEIN Junior Phase 3 study in 491 patients from birth to less than 18 years of age. Patients were randomized 2:1 to receive body weight-adjusted doses of XARELTO or comparator (unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux or VKA).

Discontinuation due to bleeding events occurred in 6 (1.8%) patients in the XARELTO group and 3 (1.9%) patients in the comparator group.

Table 14 shows the number of patients experiencing bleeding events in the EINSTEIN Junior study. In female patients who had experienced menarche, ages 12 to <18 years of age, menorrhagia occurred in 23 (27%) female patients in the XARELTO group and 5 (10%) female patients in the comparator group.

Table 14: Bleeding Events in EINSTEIN Junior Study – Safety Analysis Set - Main Treatment Period*

Parameter	XARELTO† N=329 n (%)	Comparator Group‡ N=162 n (%)
Major bleeding§	0	2 (1.2)
Clinically relevant non-major bleeding¶	10 (3.0)	1 (0.6)
Trivial bleeding	113 (34.3)	44 (27.2)
Any bleeding	119 (36.2)	45 (27.8)

* These events occurred after randomization until 3 months of treatment (1 month for patients <2 years with central venous catheter-related VTE (CVC-VTE). Patients may have more than one event.

† Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO; randomized 2:1 (XARELTO: Comparator).

‡ Unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux or VKA.

§ Defined as clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.

¶ Defined as clinically overt bleeding, which did not meet the criteria for major bleeding, but was associated with medical intervention, unscheduled contact with a physician, temporary cessation of treatment, discomfort for the patient, or impairment of activities of daily life.

Non-bleeding adverse reactions reported in ≥5% of XARELTO-treated patients are shown in Table 15.

Table 15: Other Adverse Reactions* Reported in XARELTO-Treated Patients by ≥5% in EINSTEIN Junior Study

Adverse Reaction	XARELTO N=329 n (%)	Comparator Group N=162 n (%)
Pain in extremity	23 (7)	7 (4.3)
Fatigue†	23 (7)	7 (4.3)

* Adverse reaction with Relative Risk >1.5 for XARELTO versus comparator.

† The following terms were combined: fatigue, asthenia.

A clinically relevant adverse reaction in XARELTO-treated patients was vomiting (10.6% in the XARELTO group vs 8% in the comparator group).

Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease (CHD) after the Fontan Procedure

The data below are based on Part B of the UNIVERSE study which was designed to evaluate the safety and efficacy of XARELTO for thromboprophylaxis in 98 children with CHD after the Fontan procedure who took at least one dose of study drug. Patients in Part B were randomized 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of XARELTO or aspirin (approximately 5 mg/kg).

Discontinuation due to bleeding events occurred in 1 (1.6%) patient in the XARELTO group and no patients in the aspirin group.

Table 16 shows the number of patients experiencing bleeding events in the UNIVERSE study.

Table 16: Bleeding Events in UNIVERSE Study - Safety Analysis Set - On Treatment Plus 2 Days

Parameter	XARELTO* N=64 n (%)	Aspirin* N=34 n (%)
Major Bleeding†	1 (1.6)	0
Epistaxis leading to transfusion	1 (1.6)	0
Clinically relevant non-major (CRNM) bleeding§	4 (6.3)	3 (8.8)
Trivial bleeding	21 (32.8)	12 (35.3)
Any bleeding	23 (35.9)	14 (41.2)

* Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO or aspirin (approximately 5 mg/kg); randomized 2:1 (XARELTO: Aspirin).

† Defined as clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of the equivalent of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.

§ Defined as clinically overt bleeding, which did not meet the criteria for major bleeding, but was associated with medical intervention, unscheduled contact with a physician, temporary cessation of treatment, discomfort for the patient, or impairment of activities of daily life.

Non-bleeding adverse reactions reported in ≥5% of XARELTO-treated patients are shown in Table 17.

Table 17: Other Adverse Reactions* Reported by ≥5% of XARELTO-Treated Patients in UNIVERSE Study (Part B)

Adverse Reaction	XARELTO N=64 n (%)	Aspirin N=34 n (%)
Cough	10 (15.6)	3 (8.8)
Vomiting	9 (14.1)	3 (8.8)
Gastroenteritis†	8 (12.5)	1 (2.9)
Rash†	6 (9.4)	2 (5.9)

* Adverse reaction with Relative Risk >1.5 for XARELTO versus aspirin.

† The following terms were combined:
Gastroenteritis: gastroenteritis, gastroenteritis viral
Rash: rash, rash maculo-papular, viral rash

6.2 Postmarketing Experience

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

Blood and lymphatic system disorders: agranulocytosis, thrombocytopenia

Hepatobiliary disorders: jaundice, cholestasis, hepatitis (including hepatocellular injury)

Immune system disorders: hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock, angioedema

Nervous system disorders: hemiparesis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 General Inhibition and Induction Properties

Rivaroxaban is a substrate of CYP3A4/5, CYP2J2, and the P-gp and ATP-binding cassette G2 (ABCG2) transporters. Combined P-gp and strong CYP3A inhibitors increase exposure to rivaroxaban and may increase the risk of bleeding. Combined P-gp and strong CYP3A inducers decrease exposure to rivaroxaban and may increase the risk of thromboembolic events.

7.2 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems

Interaction with Combined P-gp and Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant administration of XARELTO with known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole and ritonavir) *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Although clarithromycin is a combined P-gp and strong CYP3A inhibitor, pharmacokinetic data suggests that no precautions are necessary with concomitant administration with XARELTO as the change in exposure is unlikely to affect the bleeding risk *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Interaction with Combined P-gp and Moderate CYP3A Inhibitors in Patients with Renal Impairment

XARELTO should not be used in patients with CrCl 15 to <80 mL/min who are receiving concomitant combined P-gp and moderate CYP3A inhibitors (e.g., erythromycin) unless the potential benefit justifies the potential risk *[see Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are combined P-gp and strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort) *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin

Coadministration of enoxaparin, warfarin, aspirin, clopidogrel and chronic NSAID use may increase the risk of bleeding *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Avoid concurrent use of XARELTO with other anticoagulants due to increased bleeding risk unless benefit outweighs risk. Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss if patients

are treated concomitantly with aspirin, other platelet aggregation inhibitors, or NSAIDs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data on XARELTO in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Use XARELTO with caution in pregnant patients because of the potential for pregnancy related hemorrhage and/or emergent delivery. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be reliably monitored with standard laboratory testing. Consider the benefits and risks of XARELTO for the mother and possible risks to the fetus when prescribing XARELTO to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.7)]*.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnancy is a risk factor for venous thromboembolism and that risk is increased in women with inherited or acquired thrombophilias. Pregnant women with thromboembolic disease have an increased risk of maternal complications including pre-eclampsia. Maternal thromboembolic disease increases the risk for intrauterine growth restriction, placental abruption and early and late pregnancy loss.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Based on the pharmacologic activity of Factor Xa inhibitors and the potential to cross the placenta, bleeding may occur at any site in the fetus and/or neonate.

Labor or Delivery

All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding and this risk may be increased during labor or delivery *[see Warnings and Precautions (5.7)]*. The risk of bleeding should be balanced with the risk of thrombotic events when considering the use of XARELTO in this setting.

Data

Human Data

There are no adequate or well-controlled studies of XARELTO in pregnant women, and dosing for pregnant women has not been established. Post-marketing experience is currently insufficient to determine a rivaroxaban-associated risk for major birth defects or miscarriage. In an *in vitro* placenta perfusion model, unbound rivaroxaban was rapidly transferred across the human placenta.

Animal Data

Rivaroxaban crosses the placenta in animals. Rivaroxaban increased fetal toxicity (increased resorptions, decreased number of live fetuses, and decreased fetal body weight) when pregnant rabbits were given oral doses of ≥10 mg/kg rivaroxaban during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 4 times the human exposure of unbound drug, based on AUC comparisons at the highest recommended human dose of 20 mg/day. Fetal body weights decreased when pregnant rats were given oral doses of 120 mg/kg during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 14 times the human exposure of unbound drug. In rats, peripartal maternal bleeding and maternal and fetal death occurred at the rivaroxaban dose of 40 mg/kg (about 6 times maximum human exposure of the unbound drug at the human dose of 20 mg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

Rivaroxaban has been detected in human milk. There are insufficient data to determine the effects of rivaroxaban on the breastfed child or on milk production. Rivaroxaban and/or its metabolites were present in the milk of rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XARELTO and any potential adverse effects on the breastfed infant from XARELTO or from the underlying maternal condition *(see Data)*.

Data

Animal Data

Following a single oral administration of 3 mg/kg of radioactive [^{14}C]-rivaroxaban to lactating rats between Day 8 to 10 postpartum, the concentration of total radioactivity was determined in milk samples collected up to 32 hours post-dose. The estimated amount of radioactivity excreted with milk within 32 hours after administration was 2.1% of the maternal dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

The risk of clinically significant uterine bleeding, potentially requiring gynecological surgical interventions, identified with oral anticoagulants including XARELTO should be assessed in females of reproductive potential and those with abnormal uterine bleeding.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of XARELTO have been established in pediatric patients from birth to less than 18 years for the treatment of VTE and the reduction in risk of recurrent VTE. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional pharmacokinetic, safety and efficacy data from a multicenter, prospective, open-label, active-controlled randomized study in 500 pediatric patients from birth to less than 18 years of age. XARELTO was not studied and therefore dosing cannot be reliably determined or recommended in children less than 6 months who were less than 37 weeks of gestation at birth; had less than 10 days of oral feeding, or had a body weight of less than 2.6 kg *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.7)]*.

The safety and effectiveness of XARELTO have been established for use in pediatric patients aged 2 years and older with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional data from a multicenter, prospective, open-label, active controlled study in 112 pediatric patients to evaluate the single- and multiple-dose pharmacokinetic properties of XARELTO and the safety and efficacy of XARELTO when used for thromboprophylaxis for 12 months in children with single ventricle physiology who had the Fontan procedure *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.7)]*.

Clinical studies that evaluated safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic data support the use of XARELTO 10 mg, 15 mg, and 20 mg tablets in pediatric patients. For the XARELTO 2.5 mg tablets, there are no safety, efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic data to support the use in pediatric patients. Therefore, XARELTO 2.5 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients.

Although not all adverse reactions identified in the adult population have been observed in clinical trials of children and adolescent patients, the same warnings and precautions for adults should be considered for children and adolescents.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of adult patients in clinical trials for the approved indications of XARELTO (N=64,943 patients), 64 percent were 65 years and over, with 27 percent 75 years and over. In clinical trials the efficacy of XARELTO in the elderly (65 years or older) was similar to that seen in patients younger than 65 years. Both thrombotic and bleeding event rates were higher in these older patients *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

8.6 Renal Impairment

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

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

In the ROCKET AF trial, patients with CrCl 30 to 50 mL/min were administered XARELTO 15 mg once daily resulting in serum concentrations of rivaroxaban and clinical outcomes similar to those in patients with better renal function administered XARELTO 20 mg once daily. Patients with CrCl <30 mL/min were not studied, but administration of XARELTO 15 mg once daily is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

Clinical efficacy and safety studies with XARELTO did not enroll patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis. In patients with ESRD maintained on intermittent hemodialysis, administration of XARELTO 15 mg once daily will result in concentrations of rivaroxaban and pharmacodynamic activity similar to those observed in the ROCKET AF study *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. It is not known whether these concentrations will lead to similar stroke reduction and bleeding risk in patients with ESRD on dialysis as was seen in ROCKET AF.

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

In the EINSTEIN trials, patients with CrCl values <30 mL/min at screening were excluded from the studies, but administration of XARELTO is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with CrCl 15 to <30 mL/min. Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <15 mL/min.

Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery

The combined analysis of the RECORD 1-3 clinical efficacy studies did not show an increase in bleeding risk for patients with CrCl 30 to 50 mL/min and reported a possible increase in total venous thromboemboli in this population. In the RECORD 1-3 trials, patients with CrCl values <30 mL/min at screening were excluded from the studies, but administration of XARELTO 10 mg once daily is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in

patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with CrCl 15 to <30 mL/min. Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <15 mL/min.

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

Patients with CrCl values <30 mL/min at screening were excluded from the MAGELLAN study. In patients with CrCl <30 mL/min a dose of XARELTO 10 mg once daily is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with CrCl 15 to <30 mL/min. Avoid use of XARELTO in patients with CrCl <15 mL/min.

Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD and Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with PAD, Including Patients After Recent Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

Patients with a CrCl <15 mL/min at screening were excluded from COMPASS and VOYAGER, and limited data are available for patients with a CrCl of 15 to 30 mL/min. In patients with CrCl <30 mL/min, a dose of 2.5 mg XARELTO twice daily is expected to give an exposure similar to that in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to <50 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, whose efficacy and safety outcomes were similar to those with preserved renal function.

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

No clinical outcome data is available for the use of XARELTO with aspirin in patients with ESRD on dialysis since these patients were not enrolled in COMPASS or VOYAGER. In patients with ESRD maintained on intermittent hemodialysis, administration of XARELTO 2.5 mg twice daily will result in concentrations of rivaroxaban and pharmacodynamic activity similar to those observed in moderate renal impaired patients in the COMPASS study *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. It is not known whether these concentrations will lead to similar CV risk reduction and bleeding risk in patients with ESRD on dialysis as was seen in COMPASS.

Pediatric Use

No dosage adjustment is required in patients 1 year of age or older with mild renal impairment (eGFR 50 to ≤ 80 mL/min/1.73 m^2). There are limited clinical data in pediatric patients 1 year or older with moderate or severe renal impairment (eGFR <50 mL/min/1.73 m^2); therefore, avoid the use of XARELTO in these patients.

There are no clinical data in pediatric patients younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile; therefore, avoid the use of XARELTO in these patients *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

8.7 Hepatic Impairment

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

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

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

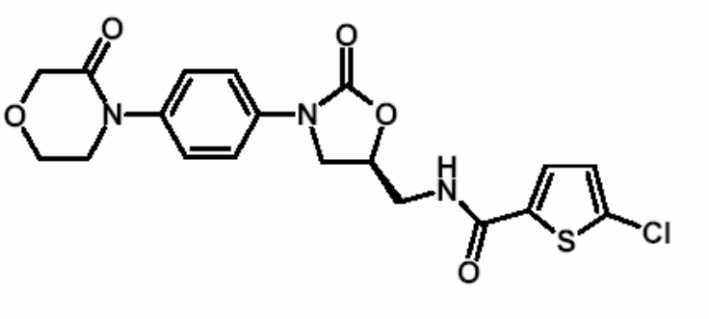
No clinical data are available in pediatric patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

Overdose of XARELTO may lead to hemorrhage. Discontinue XARELTO and initiate appropriate therapy if bleeding complications associated with overdosage occur. Rivaroxaban systemic exposure is not further increased at single doses >50 mg due to limited absorption. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of XARELTO overdose may be considered. Due to the high plasma protein binding, rivaroxaban is not dialyzable *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Partial reversal of laboratory anticoagulation parameters may be achieved with use of plasma products. An agent to reverse the anti-factor Xa activity of rivaroxaban is available.

11 DESCRIPTION

Rivaroxaban, a factor Xa (FXa) inhibitor, is the active ingredient in XARELTO® Tablets and XARELTO® for oral suspension with the chemical name 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide. The molecular formula of rivaroxaban is $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ and the molecular weight is 435.89. The structural formula is:



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

Each XARELTO tablet contains 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, or 20 mg of rivaroxaban. The inactive ingredients of XARELTO are: croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. Additionally, the proprietary film coating mixture used for XARELTO 2.5 mg is Opadry® Light Yellow, containing ferric oxide yellow, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide, and for XARELTO 10 mg tablets is Opadry® Pink and for XARELTO 15 mg tablets is Opadry® Red, both containing ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide, and for XARELTO 20 mg tablets is Opadry® II Dark Red, containing ferric oxide red, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

XARELTO for oral suspension is supplied as granules in bottles containing 155 mg of rivaroxaban (1 mg of rivaroxaban per mL after reconstitution). The inactive ingredients are: anhydrous citric acid, hypromellose, mannitol, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, sodium benzoate, sucralose, sweet and creamy flavor and xanthan gum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

Rivaroxaban produces dose-dependent inhibition of FXa activity. Clotting tests, such as prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest®, are also

prolonged dose-dependently. In children treated with rivaroxaban, the correlation between anti-factor Xa to plasma concentrations is linear with a slope close to 1.

Monitoring for anticoagulation effect of rivaroxaban using anti-FXa activity or a clotting test is not recommended.

Specific Populations

Renal Impairment

The relationship between systemic exposure and pharmacodynamic activity of rivaroxaban was altered in adult subjects with renal impairment relative to healthy control subjects *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Table 18: Percentage Increase in Rivaroxaban PK and PD Measures in Adult Subjects with Renal Impairment Relative to Healthy Subjects from Clinical Pharmacology Studies

Measure	Parameter	Creatinine Clearance (mL/min)				
		50-79	30-49	15-29	ESRD (on dialysis)*	ESRD (post-dialysis)*
Exposure	AUC	44	52	64	47	56
FXa Inhibition	AUEC	50	86	100	49	33
PT Prolongation	AUEC	33	116	144	112	158

**Separate stand-alone study.*

PT = Prothrombin time; FXa = Coagulation factor Xa; AUC = Area under the plasma concentration-time curve; AUEC = Area under the effect-time curve

Hepatic Impairment

Anti-Factor Xa activity was similar in adult subjects with normal hepatic function and in mild hepatic impairment (Child-Pugh A class). There is no clear understanding of the impact of hepatic impairment beyond this degree on the coagulation cascade and its relationship to efficacy and safety.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The absolute bioavailability of rivaroxaban is dose-dependent. For the 2.5 mg and 10 mg dose, it is estimated to be 80% to 100% and is not affected by food. XARELTO 2.5 mg and 10 mg tablets can be taken with or without food. XARELTO 20 mg administered in the fasted state has an absolute bioavailability of approximately 66%. Coadministration of XARELTO with food increases the bioavailability of the 20 mg dose (mean AUC and C_{max} increasing by 39% and 76% respectively with food). XARELTO 15 mg and 20 mg tablets should be taken with food *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

The maximum concentrations (C_{max}) of rivaroxaban appear 2 to 4 hours after tablet intake. The pharmacokinetics of rivaroxaban were not affected by drugs altering gastric pH. Coadministration of XARELTO (30 mg single dose) with the H_2-receptor antagonist ranitidine (150 mg twice daily), the antacid aluminum hydroxide/magnesium hydroxide (10 mL) or XARELTO (20 mg single dose) with the PPI omeprazole (40 mg once daily) did not show an effect on the bioavailability and exposure of rivaroxaban (see Figure 3).

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of drug release in the GI tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when drug is released in the distal small intestine, or ascending colon. Avoid administration of rivaroxaban distal to the stomach which can result in reduced absorption and related drug exposure.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Excretion

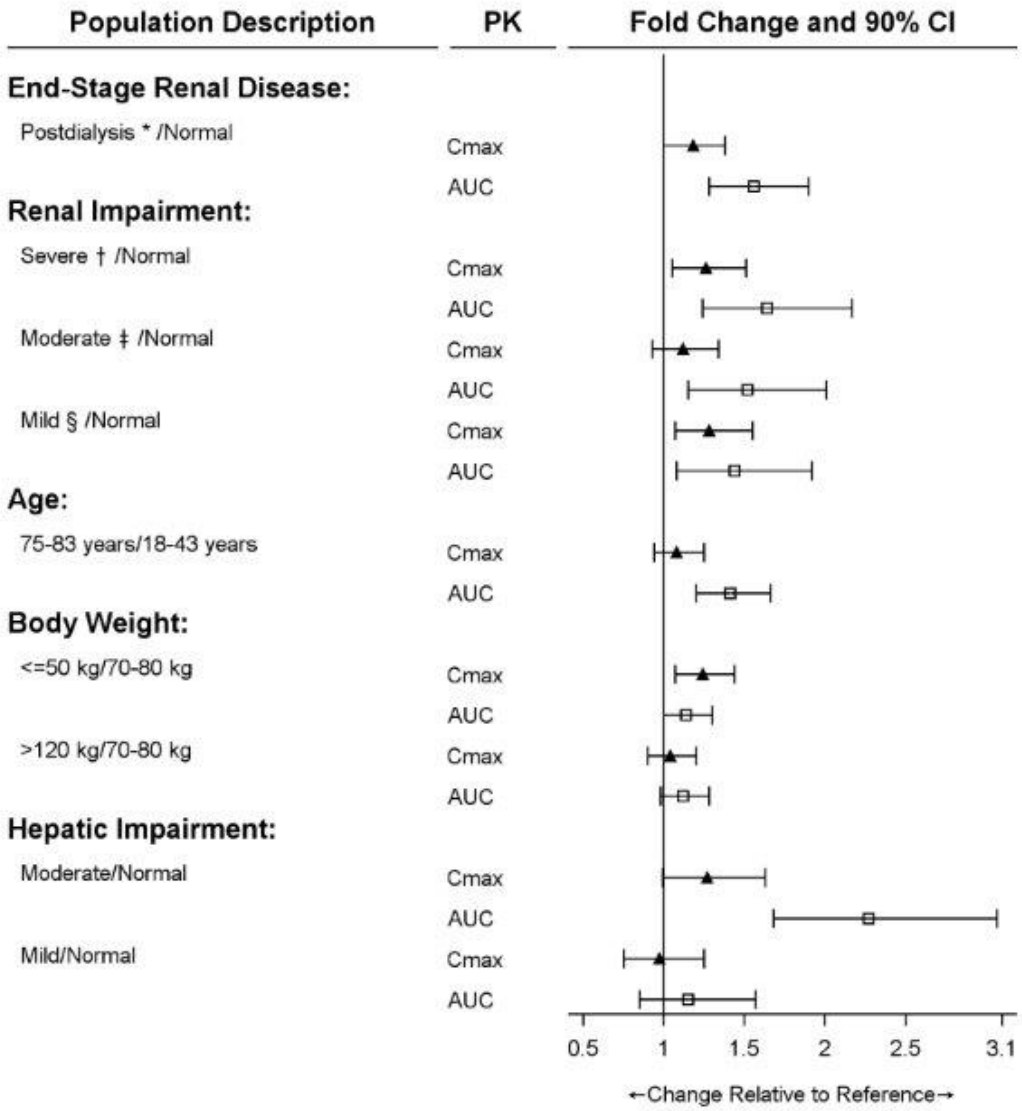
In a Phase 1 study, following the administration of [^{14}C]-rivaroxaban, approximately one-third (36%) was recovered as unchanged drug in the urine and 7% was recovered as unchanged drug in feces. Unchanged drug is excreted into urine, mainly via active tubular secretion and to a lesser extent via glomerular filtration (approximate 5:1 ratio). Rivaroxaban is a substrate of the efflux transporter proteins P-gp and ABCG2 (also abbreviated BCRP). Rivaroxaban's affinity for influx transporter proteins is unknown.

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

Specific Populations

The effects of level of renal impairment, age, body weight, and level of hepatic impairment on the pharmacokinetics of rivaroxaban are summarized in Figure 2.

Figure 2: Effect of Specific Adult Populations on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban



* ESRD subjects maintained with chronic and stable hemodialysis; reported PK findings are following single dose of rivaroxaban post hemodialysis.
† Creatinine clearance 15 to 29 mL/min.
‡ Creatinine clearance 30 to 49 mL/min.
§ Creatinine clearance 50 to 79 mL/min.

[See Dosage and Administration (2.1)]

Gender

Gender did not influence the pharmacokinetics or pharmacodynamics of XARELTO.

Race

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

Elderly

The terminal elimination half-life is 11 to 13 hours in the elderly subjects aged 60 to 76 years *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric Patients

The rate and extent of absorption were similar between the tablet and suspension. After repeated administration of rivaroxaban for the treatment of VTE, the C_{max} of rivaroxaban in plasma was observed at median times of 1.5 to 2.2 hours in subjects who ranged from birth to less than 18 years of age.

In children who were 6 months to 9 years of age, *in vitro* plasma protein binding of rivaroxaban is approximately 90%.

The half-life of rivaroxaban in plasma of pediatric patients treated for VTE decreased with decreasing age. Mean half-life values were 4.2 hours in adolescents, 3 hours in children 2 to 12 years of age, 1.9 hours in children 0.5 to <2 years of age, and 1.6 hours in children <0.5 years of age.

An exploratory analysis in pediatric patients treated for VTE did not reveal relevant differences in rivaroxaban exposure based on gender or race.

Renal Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects [CrCl ≥80 mL/min (n=8)] and in subjects with varying degrees of renal impairment (see Figure 2). Compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hemodialysis in ESRD subjects: Systemic exposure to rivaroxaban administered as a single 15 mg dose in ESRD subjects dosed 3 hours after the completion of a 4-hour hemodialysis session (post-dialysis) is 56% higher when compared to subjects with normal renal function (see Table 18). The systemic exposure to rivaroxaban administered 2 hours prior to a 4-hour hemodialysis session with a dialysate flow rate of 600 mL/min and a blood flow rate in the range of 320 to 400 mL/min is 47% higher compared to those with normal renal function. The extent of

the increase is similar to the increase in patients with CrCl 15 to 50 mL/min taking XARELTO 15 mg. Hemodialysis had no significant impact on rivaroxaban exposure. Protein binding was similar (86% to 89%) in healthy controls and ESRD subjects in this study.

Pediatric Patients: Limited clinical data are available in children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (eGFR <50 mL/min/1.73 m^2) or in children younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy adult subjects (n=16) and adult subjects with varying degrees of hepatic impairment (see Figure 2). No patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) were studied. Compared to healthy subjects with normal liver function, significant increases in rivaroxaban exposure were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (see Figure 2). Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

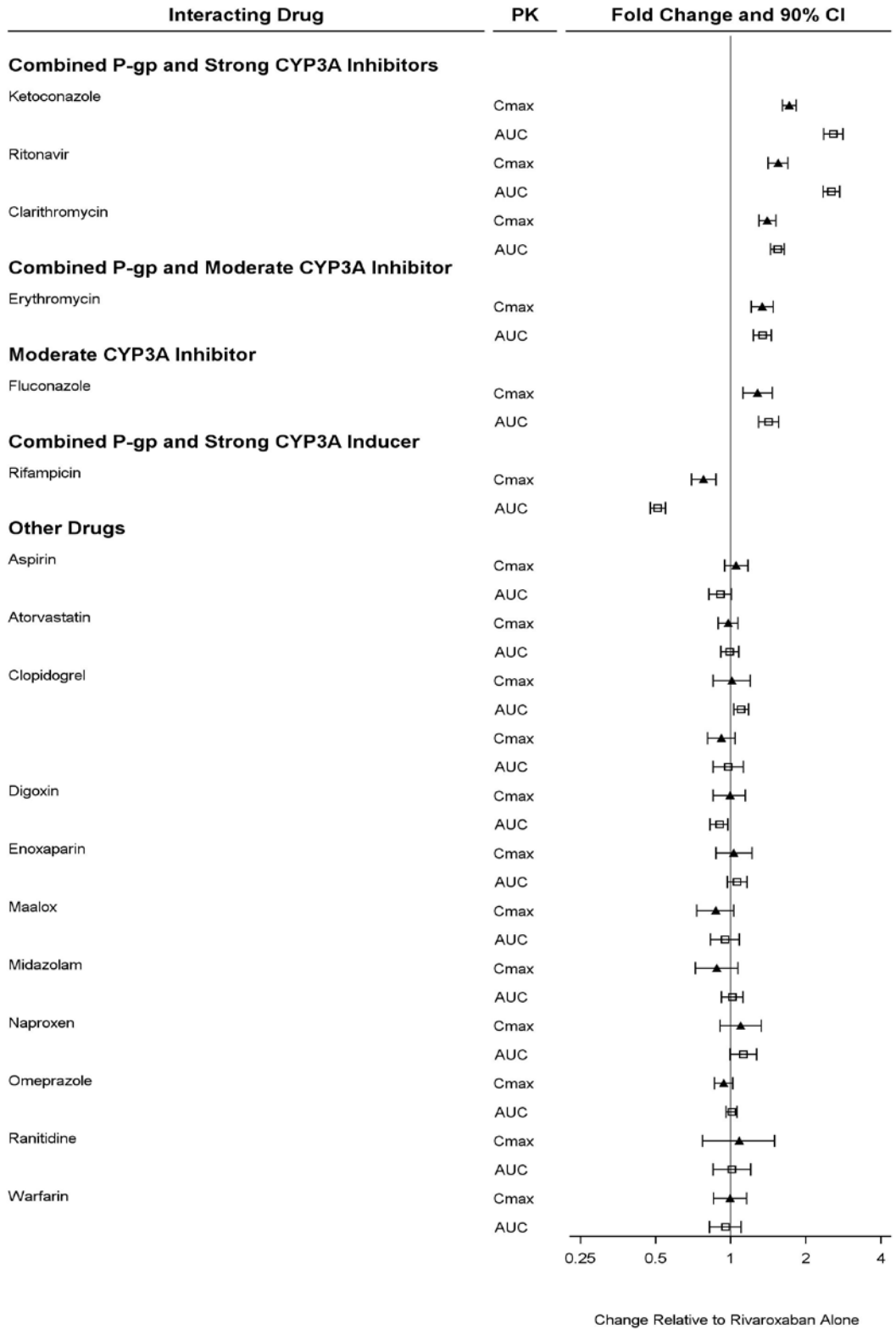
No clinical data are available in pediatric patients with hepatic impairment.

Drug Interactions

In vitro studies indicate that rivaroxaban neither inhibits the major cytochrome P450 enzymes CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A nor induces CYP1A2, 2B6, 2C19, or 3A. *In vitro* data also indicates a low rivaroxaban inhibitory potential for P-gp and ABCG2 transporters.

The effects of coadministered drugs on the pharmacokinetics of rivaroxaban exposure are summarized in Figure 3 *[see Drug Interactions (7)]*.

Figure 3: Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Adults



Anticoagulants

In a drug interaction study, single doses of enoxaparin (40 mg subcutaneous) and XARELTO (10 mg) given concomitantly resulted in an additive effect on anti-factor Xa activity. In another study, single doses of warfarin (15 mg) and XARELTO (5 mg) resulted in an additive effect on factor Xa inhibition and PT. Neither enoxaparin nor warfarin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 3).

NSAIDs/Aspirin

In ROCKET AF, concomitant aspirin use (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) during the double-blind phase was identified as an independent risk factor for major bleeding. NSAIDs are known to increase bleeding, and bleeding risk may be increased when NSAIDs are used concomitantly with XARELTO. Neither naproxen nor aspirin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 3).

Clopidogrel

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

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

In a pharmacokinetic trial, XARELTO was administered as a single dose in subjects with mild (CrCl = 50 to 79 mL/min) or moderate renal impairment (CrCl = 30 to 49 mL/min) receiving multiple doses of erythromycin (a combined P-gp and moderate CYP3A inhibitor). Compared to XARELTO administered alone in subjects with normal renal function (CrCl >80 mL/min), subjects with mild and moderate renal impairment concomitantly receiving erythromycin reported a 76% and 99% increase in AUC_{inf} and a 56% and 64% increase in C_{max}, respectively. Similar trends in pharmacodynamic effects were also observed.

12.6 QT/QTc Prolongation

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

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO was derived from Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [NCT00403767], a multi-national, double-blind study comparing XARELTO (at a dose of 20 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl >50 mL/min and 15 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl 30 to 50 mL/min) to warfarin (titrated to INR 2.0 to 3.0) to reduce the risk of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). Patients had to have one or more of the following additional risk factors for stroke:

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

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

A total of 14264 patients were randomized and followed on study treatment for a median of 590 days. The mean age was 71 years and the mean $CHADS_2$ score was 3.5. The population was 60% male, 83% Caucasian, 13% Asian and 1.3% Black. There was a history of stroke, TIA, or non-CNS systemic embolism in 55% of patients, and 38% of patients had not taken a vitamin K antagonist (VKA) within 6 weeks at time of screening. Concomitant diseases of patients in this study included hypertension 91%, diabetes 40%, congestive heart failure 63%, and prior myocardial infarction 17%. At baseline, 37% of patients were on aspirin (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) and few patients were on clopidogrel. Patients were enrolled in Eastern Europe (39%); North America (19%); Asia, Australia, and New Zealand (15%); Western Europe (15%); and Latin America (13%). Patients randomized to warfarin had a mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 55%, lower during the first few months of the study.

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

Table 19 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

Table 19: Primary Composite Endpoint Results in ROCKET AF Study (Intent-to-Treat Population)

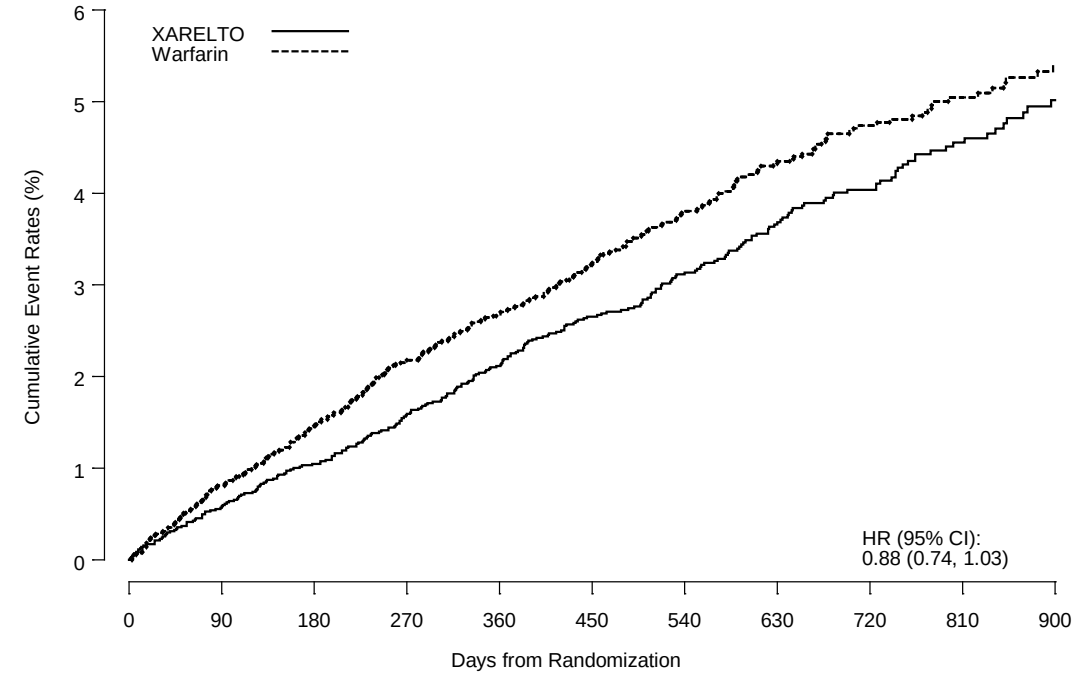
	XARELTO		Warfarin		XARELTO vs. Warfarin
Event	**N=7081 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**N=7090 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Primary Composite Endpoint*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Stroke	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
Hemorrhagic Stroke†	33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

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

† Defined as primary hemorrhagic strokes confirmed by adjudication in all randomized patients followed up to site notification

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

Figure 4: Time to First Occurrence of Stroke (any type) or Non-CNS Systemic Embolism by Treatment Group (Intent-to-Treat Population)

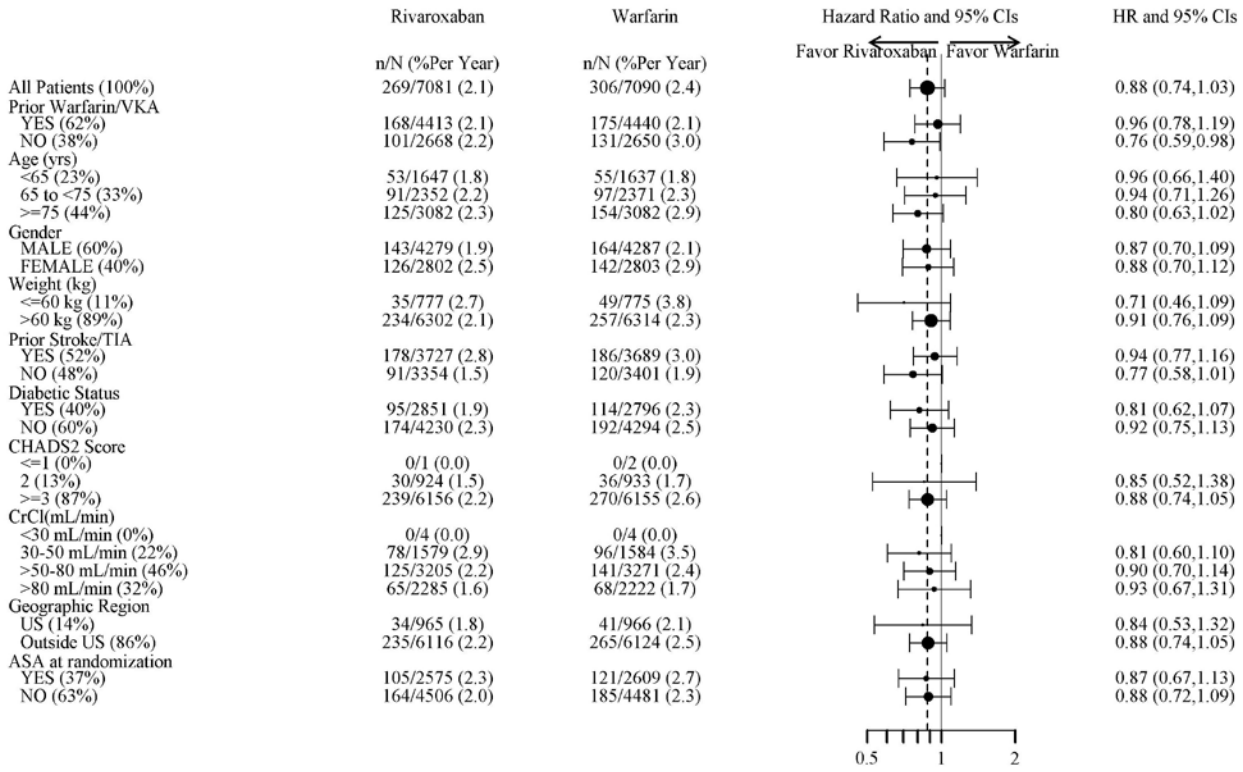


Number of Subjects at Risk:

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

Figure 5 shows the risk of stroke or non-CNS systemic embolism across major subgroups.

Figure 5: Risk of Stroke or Non-CNS Systemic Embolism by Baseline Characteristics in ROCKET AF* (Intent-to-Treat Population)



* Data are shown for all randomized patients followed to site notification that the study would end.
Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and all of which were pre-specified (diabetic status was not pre-specified in the subgroup, but was a criterion for the CHADS2 score). The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

The efficacy of XARELTO was generally consistent across major subgroups.

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

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

Reference ID: 4908026

14.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)

EINSTEIN Deep Vein Thrombosis and EINSTEIN Pulmonary Embolism Studies

XARELTO for the treatment of DVT and/or PE was studied in EINSTEIN DVT [NCT00440193] and EINSTEIN PE [NCT00439777], multi-national, open-label, non-inferiority studies comparing XARELTO (at an initial dose of 15 mg twice daily with food for the first three weeks, followed by XARELTO 20 mg once daily with food) to enoxaparin 1 mg/kg twice daily for at least five days with VKA and then continued with VKA only after the target INR (2.0-3.0) was reached. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent and patients with creatinine clearance <30 mL/min, significant liver disease, or active bleeding were excluded from the studies. The intended treatment duration was 3, 6, or 12 months based on investigator's assessment prior to randomization.

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

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

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

Table 20 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components for EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 20: Primary Composite Endpoint Results* in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies – Intent-to-Treat Population

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

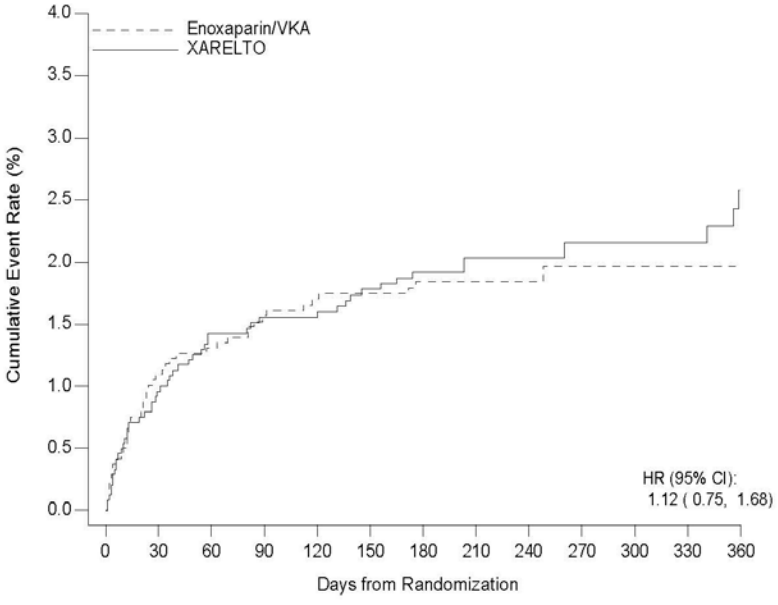
* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (3, 6 or 12 months) irrespective of the actual treatment duration. If the same patient had several events, the patient may have been counted for several components.

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

Figures 6 and 7 are plots of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively.

Figure 6: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN DVT Study

Figure 7: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN PE Study



14.3 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE

EINSTEIN CHOICE Study

XARELTO for reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE was evaluated in the EINSTEIN CHOICE study [NCT02064439], a multi-national, double-blind, superiority study comparing XARELTO (10 or 20 mg once daily with food) to 100 mg acetylsalicylic acid (aspirin) once daily in patients who had completed 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE following the acute event. The intended treatment duration in the study was up to 12 months. Patients with an indication for continued therapeutic-dose anticoagulation were excluded.

Because the benefit-risk assessment favored the 10 mg dose versus aspirin compared to the 20 mg dose versus aspirin, only the data concerning the 10 mg dose is discussed below.

A total of 2275 patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 290 days for the XARELTO and aspirin treatment groups. The mean age was approximately 59 years. The population was 56% male, 70% Caucasian, 14% Asian and 3% Black. In the EINSTEIN CHOICE study, 51% of patients had DVT only, 33% had PE only, and 16% had PE and DVT combined. Other risk factors included idiopathic VTE (43%), previous episode of DVT/PE (17%), recent surgery or trauma (12%), prolonged immobilization (10%), use of estrogen containing drugs (5%), known thrombophilic conditions (6%), Factor V Leiden gene mutation (4%), or active cancer (3%).

In the EINSTEIN CHOICE study, XARELTO 10 mg was demonstrated to be superior to aspirin 100 mg for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE.

Table 21 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

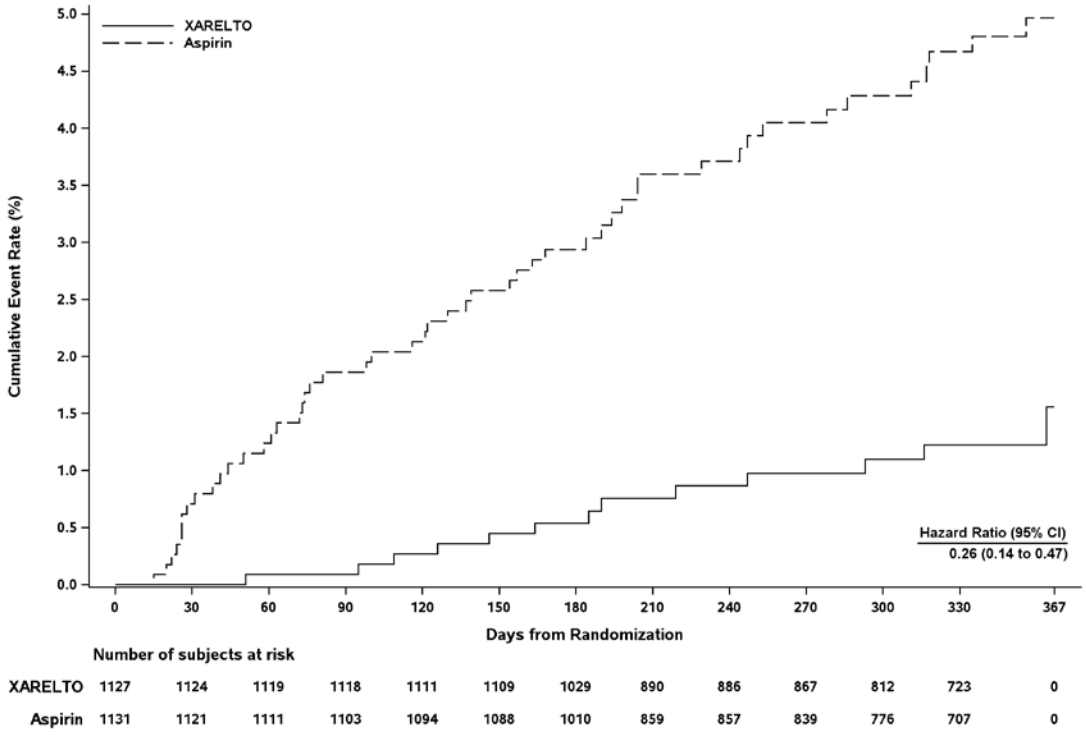
Table 21: Primary Composite Endpoint and its Components Results* in EINSTEIN CHOICE Study – Full Analysis Set

Event	XARELTO 10 mg N=1,127 n (%)	Acetylsalicylic Acid (Aspirin) 100 mg N=1,131 n (%)	XARELTO 10 mg vs. Aspirin 100 mg Hazard Ratio (95% CI)
Primary Composite Endpoint	13 (1.2)	50 (4.4)	0.26 (0.14, 0.47) p<0.0001
Symptomatic recurrent DVT	8 (0.7)	29 (2.6)	
Symptomatic recurrent PE	5 (0.4)	19 (1.7)	
Death (PE)	0	1 (<0.1)	
Death (PE cannot be excluded)	0	1 (<0.1)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (12 months) irrespective of the actual treatment duration. The individual component of the primary endpoint represents the first occurrence of the event.

Figure 8 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups.

Figure 8: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Full Analysis Set) – EINSTEIN CHOICE Study



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

XARELTO was studied in 9011 patients (4487 XARELTO-treated, 4524 enoxaparin-treated patients) in the REgulation of Coagulation in ORthopedic Surgery to Prevent DVT and PE, Controlled, Double-blind, Randomized Study of BAY 59-7939 in the Extended Prevention of VTE in Patients Undergoing Elective Total Hip or Knee Replacement (RECORD 1, 2, and 3) [NCT00329628, NCT00332020, NCT00361894] studies.

The two randomized, double-blind, clinical studies (RECORD 1 and 2) in patients undergoing elective total hip replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily starting at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. In RECORD 1 and 2, a total of 6727 patients were randomized and 6579 received study drug. The mean age [± standard deviation (SD)] was 63 ± 12.2 (range 18 to 93) years with 49% of patients ≥65 years and 55% of patients were female. More than 82% of patients were White, 7% were Asian, and less than 2% were Black. The studies excluded patients undergoing staged bilateral total hip replacement, patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min, or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). In RECORD 1, the mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 33.3 ± 7.0 and 33.6 ± 8.3 days, respectively. In RECORD 2, the mean exposure duration to active XARELTO and enoxaparin was 33.5 ± 6.9 and 12.4 ± 2.9 days, respectively. After Day 13, oral placebo was continued in the enoxaparin group for the remainder of the double-blind study duration. The efficacy data for RECORD 1 and 2 are provided in Table 22.

Table 22: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Hip Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

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

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval
† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2
‡ Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

One randomized, double-blind, clinical study (RECORD 3) in patients undergoing elective total knee replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily started at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin. In RECORD 3, the enoxaparin regimen was 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. The mean age (± SD) of patients in the study was 68 ± 9.0 (range 28 to 91) years with 66% of patients ≥65 years. Sixty-eight percent (68%) of patients were female. Eighty-one percent (81%) of patients were White, less than 7% were Asian, and less than 2% were Black. The study excluded patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). The mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 11.9 ± 2.3 and 12.5 ± 3.0 days, respectively. The efficacy data are provided in Table 23.

Table 23: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Knee Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

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

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval

† Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

14.5 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

The efficacy and safety of XARELTO for prophylaxis of venous thromboembolism in acutely ill medical patients at risk for thromboembolic complications not at high risk of bleeding was evaluated in the MAGELLAN study (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically iLL patients comparing rivaroxabaN with enoxaparin [NCT00571649]). MAGELLAN was a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group efficacy and safety study comparing XARELTO to enoxaparin, in the prevention of VTE in hospitalized acutely ill medical patients during the in-hospital and post-hospital discharge period. Eligible patients included adults who were at least 40 years of age, hospitalized for an acute medical illness, at risk of VTE due to moderate or severe immobility, and had additional risk factors for VTE. The population at risk of VTE was required to have one or more of the following VTE risk factors, i.e. prolonged immobilization, age ≥75 years, history of cancer, history of VTE, history of heart failure, thrombophilia, acute infectious disease contributing to the hospitalization and BMI ≥35 kg/m^2). The causes for hospitalization included heart failure, active cancer, acute ischemic stroke, acute infectious and inflammatory disease and acute respiratory insufficiency. Patients were randomized to receive either XARELTO 10 mg once daily for 35 ±4 days starting in hospital and continuing post hospital discharge (n=4050) or enoxaparin 40 mg once daily for 10 ±4 days starting in hospital followed by placebo post-discharge (n=4051).

The major efficacy outcome in the MAGELLAN trial was a composite endpoint that included asymptomatic proximal deep venous thrombosis (DVT) in lower extremity, symptomatic

proximal or distal DVT in the lower extremity, symptomatic non-fatal pulmonary embolism (PE), and death related to venous thromboembolism (VTE).

A total of 6024 patients were evaluable for the major efficacy outcome analysis (2967 on XARELTO 10 mg once daily and 3057 on enoxaparin/placebo). The mean age was 68.9 years, with 37.1% of the subject population ≥ 75 years. VTE risk factors included severe immobilization at study entry (99.9%), D-dimer > 2X ULN (43.7%), history of heart failure (35.6%), BMI ≥ 35 kg/m^2 (15.2%), chronic venous insufficiency (14.9%), acute infectious disease (13.9%), severe varicosis (12.5%), history of cancer (16.2%), history of VTE (4.5%), hormone replacement therapy (1.1%), and thrombophilia (0.3%), recent major surgery (0.8%) and recent serious trauma (0.2%). The population was 54.7% male, 68.2% White, 20.4% Asian, 1.9% Black and 5.3% Other. Admitting diagnoses for hospitalization were acute infectious diseases (43.8%) followed by congestive heart failure NYHA class III or IV (33.2%), acute respiratory insufficiency (26.4%), acute ischemic stroke (18.5%) and acute inflammatory diseases (3.4%).

Table 24 shows the overall results from the prespecified, modified intent-to-treat (mITT) analysis for the efficacy outcomes and their components. This analysis excludes approximately 25% of the patients mainly due to no ultrasonographic assessment (13.5%), inadequate assessment at day 35 (8.1%), or lack of intake of study medication (1.3%).

Table 24: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in the MAGELLAN Study

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2967 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=3057 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	131 (4.4%)	175 (5.7%)	0.77 (0.62, 0.96)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.5)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.5)	133 (4.4)	
VTE related death	19 (0.6)	30 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2938 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2993 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	78 (2.7)	82 (2.7)	0.97 (0.71, 1.31)
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	7 (0.2)	6 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	71 (2.4)	71 (2.4)	
VTE related death	3 (0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=3096 n (%)**	**N=3169 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	266 (8.6)	293 (9.2)	0.93 (0.80, 1.09)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.3)	133 (4.2)	
All-cause mortality	159 (5.1)	153 (4.8)	

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

Patients with bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months (19.4%) all had an excess of bleeding with XARELTO compared with enoxaparin/placebo. Therefore, patients meeting these criteria were excluded from the following analyses presented below.

Table 25 provides the efficacy results for the subgroup of patients not at a high risk of bleeding.

Table 25: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in patients not at a high risk of bleeding in the MAGELLAN Study*

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2419 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=2506 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	94 (3.9)	143 (5.7)	0.68 (0.53, 0.88)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (3.0)	110 (4.4)	
VTE related death	15 (0.6)	26 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2385 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2433 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	58 (2.4)	72 (3.0)	0.82 (0.58, 1.15)
Symptomatic non-fatal PE	5 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	6 (0.3)	4 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	52 (2.2)	62 (2.5)	
VTE related death	2 (<0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=2504 n (%)**	**N=2583 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	184 (7.3)	225 (8.7)	0.84 (0.70, 1.02)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (2.9)	110 (4.3)	
All-cause mortality	107 (4.3)	112 (4.3)	

* Patients at high risk of bleeding (i.e. bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months) were excluded.

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

14.6 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO for the reduction in the risk of stroke, myocardial infarction, or cardiovascular death in patients with coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) was derived from the double-blind, placebo-controlled Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS trial (COMPASS) [NCT10776424]. A total of 27,395 patients were evenly randomized to rivaroxaban 2.5 mg orally twice daily plus aspirin 100 mg once daily, rivaroxaban 5 mg orally twice daily alone, or aspirin 100 mg once daily alone. Because the 5 mg dose alone was not superior to aspirin alone, only the data concerning the 2.5 mg dose plus aspirin are discussed below.

Patients with established CAD or PAD were eligible. Patients with CAD who were younger than 65 years of age were also required to have documentation of atherosclerosis involving at least two vascular beds or to have at least two additional cardiovascular risk factors (current smoking, diabetes mellitus, an estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL per minute, heart failure, or non-lacunar ischemic stroke ≥1 month earlier). Patients with PAD were either symptomatic with ankle brachial index <0.90 or had asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%, a previous carotid revascularization procedure, or established ischemic disease of one or both lower extremities. Patients were excluded for use of dual antiplatelet, other non-aspirin antiplatelet, or oral anticoagulant therapies, ischemic, non-lacunar stroke within 1 month, hemorrhagic or lacunar stroke at any time, or eGFR <15 mL/min.

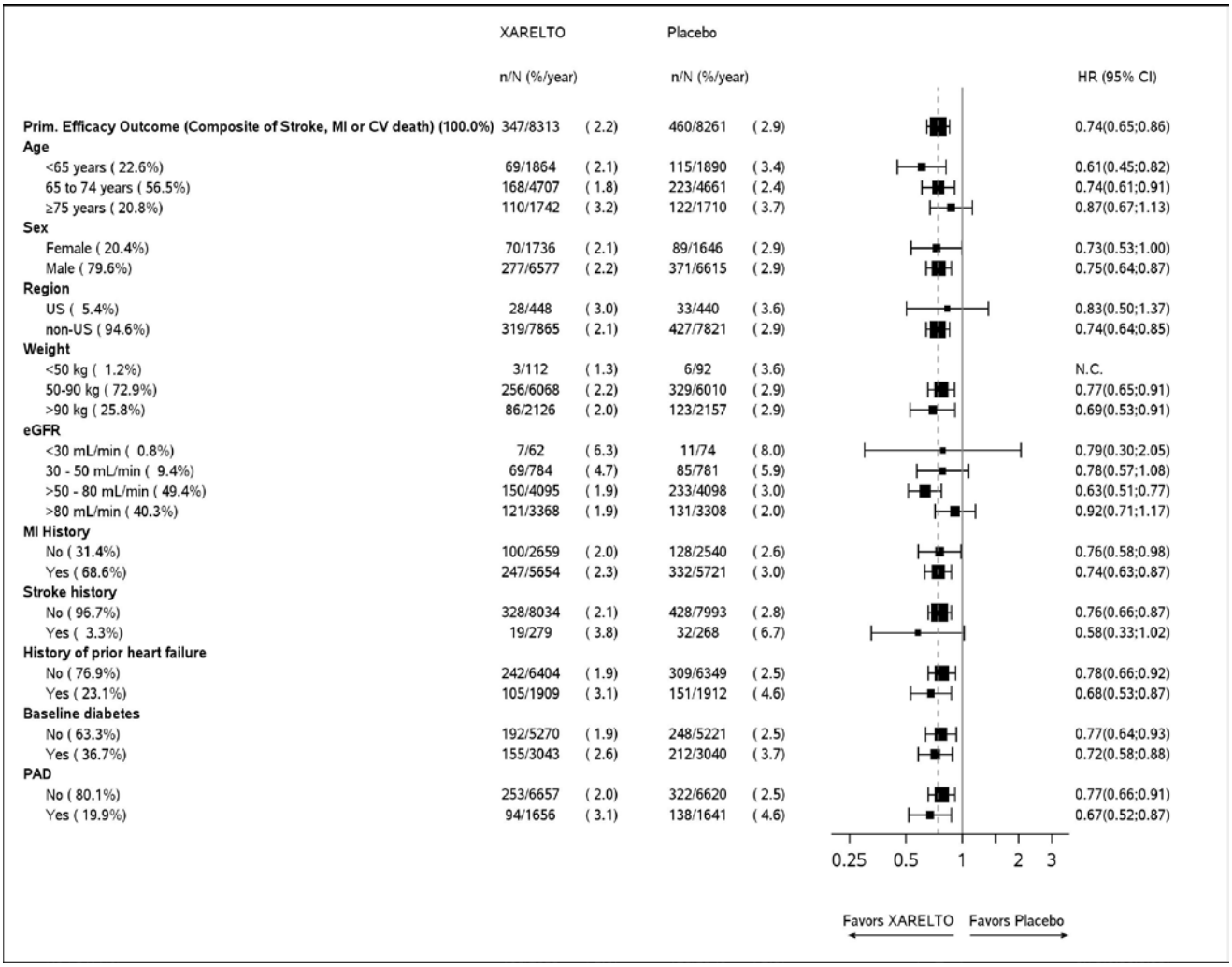
The mean age was 68 years and 21% of the subject population were ≥75 years. Of the included patients, 91% had CAD (and will be referred to as the COMPASS CAD population), 27% had PAD (and will be referred to as the COMPASS PAD population), and 18% had both CAD and PAD. Of the patients with CAD, 69% had prior MI, 60% had prior percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)/atherectomy/ percutaneous coronary intervention (PCI), and 26% had history of coronary artery bypass grafting (CABG) prior to study. Of the patients with PAD, 49% had intermittent claudication, 27% had peripheral artery bypass surgery or peripheral percutaneous transluminal angioplasty, 26% had asymptomatic carotid artery stenosis > 50%, and 4% had limb or foot amputation for arterial vascular disease.

The mean duration of follow-up was 23 months. Relative to placebo, XARELTO reduced the rate of the primary composite outcome of stroke, myocardial infarction or cardiovascular death: HR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.86; p=0.00004). In the COMPASS CAD population, the benefit was observed early with a constant treatment effect over the entire treatment period (see Table 26 and Figure 10).

A benefit-risk analysis of the data from COMPASS was performed by comparing the number of CV events (CV deaths, myocardial infarctions and non-hemorrhagic strokes) prevented to the number of fatal or life-threatening bleeding events (fatal bleeds + symptomatic non-fatal bleeds into a critical organ) in the XARELTO group versus the placebo group. Compared to placebo, during 10,000 patient-years of treatment, XARELTO would be expected to result in 70 fewer CV events and 12 additional life-threatening bleeds, indicating a favorable balance of benefits and risks.

The results in the COMPASS CAD population were consistent across major subgroups (see Figure 9).

Figure 9: Risk of Primary Efficacy Outcome by Baseline Characteristics in the COMPASS CAD Population (Intent-to-Treat Population)*



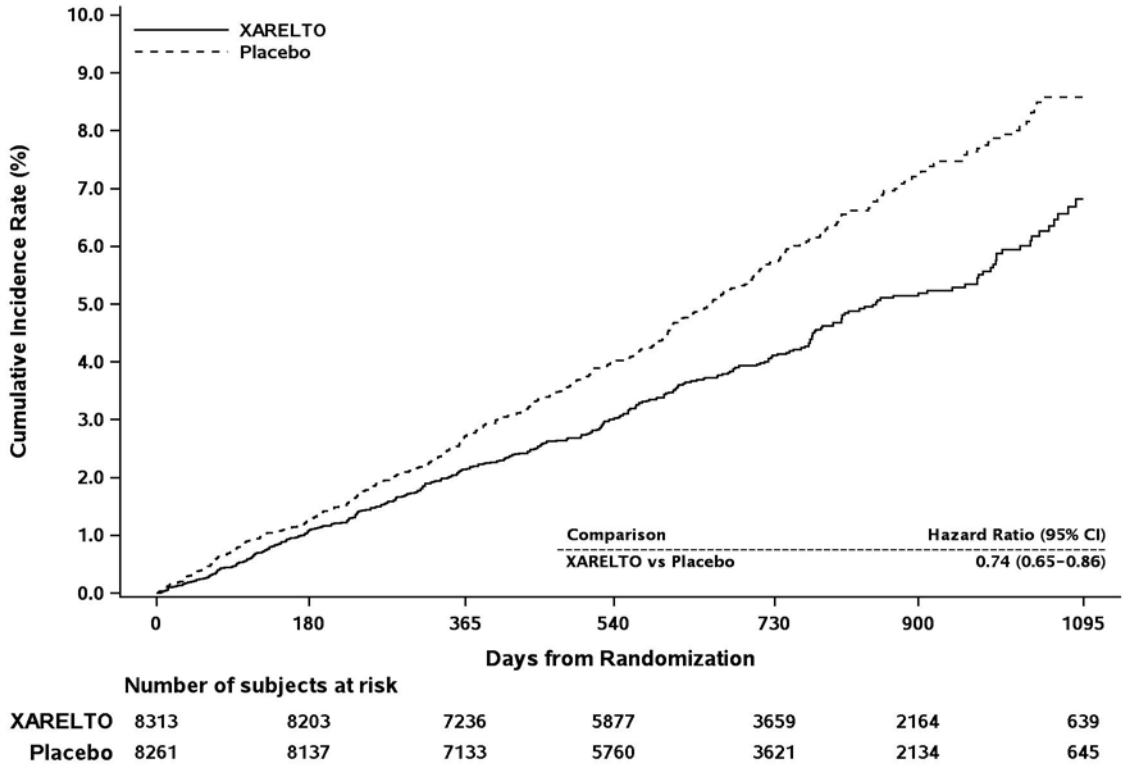
*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Table 26: Efficacy results from COMPASS CAD Population*

Event	XARELTO† N=8313		Placebo† N=8261		Hazard Ratio (95% CI)‡
	n (%)	Event Rate (%/year)	n (%)	Event Rate (%/year)	
Stroke, MI or CV death	347 (4.2)	2.2	460 (5.6)	2.9	0.74 (0.65, 0.86)
- Stroke	74 (0.9)	0.5	130 (1.6)	0.8	0.56 (0.42, 0.75)
- MI	169 (2.0)	1.1	195 (2.4)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
- CV death	139 (1.7)	0.9	184 (2.2)	1.1	0.75 (0.60, 0.93)
Coronary heart disease death, MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	299 (3.6)	1.9	411 (5.0)	2.6	0.72 (0.62, 0.83)
- Coronary heart disease death§	80 (1.0)	0.5	107 (1.3)	0.7	0.74 (0.55, 0.99)
- Ischemic stroke	56 (0.7)	0.3	114 (1.4)	0.7	0.49 (0.35, 0.67)
- Acute limb ischemia#	13 (0.2)	0.1	27 (0.3)	0.2	0.48 (0.25, 0.93)
CV death,¶ MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	349 (4.2)	2.2	470 (5.7)	3.0	0.73 (0.64, 0.84)
All-cause mortality	262 (3.2)	1.6	339 (4.1)	2.1	0.77 (0.65, 0.90)

* intention to treat analysis set, primary analyses.
† Treatment schedule: XARELTO 2.5 mg twice daily vs placebo. All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.
‡ XARELTO vs. placebo.
§ Coronary heart disease death: death due to acute MI, sudden cardiac death, or CV procedure.
¶ CV death includes CHD death, or death due to other CV causes or unknown death.
# Acute limb ischemia is defined as limb-threatening ischemia leading to an acute vascular intervention (i.e., pharmacologic, peripheral arterial surgery/reconstruction, peripheral angioplasty/stent, or amputation).
CHD: coronary heart disease, CI: confidence interval; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction

Figure 10: Time to First Occurrence of Primary Efficacy Outcome (Stroke, Myocardial Infarction, Cardiovascular Death) in the COMPASS CAD Population*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.
CI: confidence interval

14.7 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with PAD, Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

The efficacy and safety of XARELTO 2.5 mg orally twice daily versus placebo on a background of aspirin 100 mg once daily in patients with PAD were evaluated in the COMPASS study (n=4996) and will be referred to as the COMPASS PAD population *[see Clinical Studies (14.6)]*.

The efficacy and safety of XARELTO were also evaluated for the reduction in the risk of the composite endpoint of myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death, acute limb ischemia (ALI), and major amputation of a vascular etiology in patients undergoing a lower extremity infrainguinal revascularization procedure due to symptomatic peripheral artery disease (PAD) in the double-blinded, placebo-controlled Vascular Outcomes studY of ASA alonG with rivaroxaban in Endovascular or surgical limb Revascularization for peripheral artery disease (PAD) trial (VOYAGER) [NCT02504216]. A total of 6,564 patients were equally randomized to

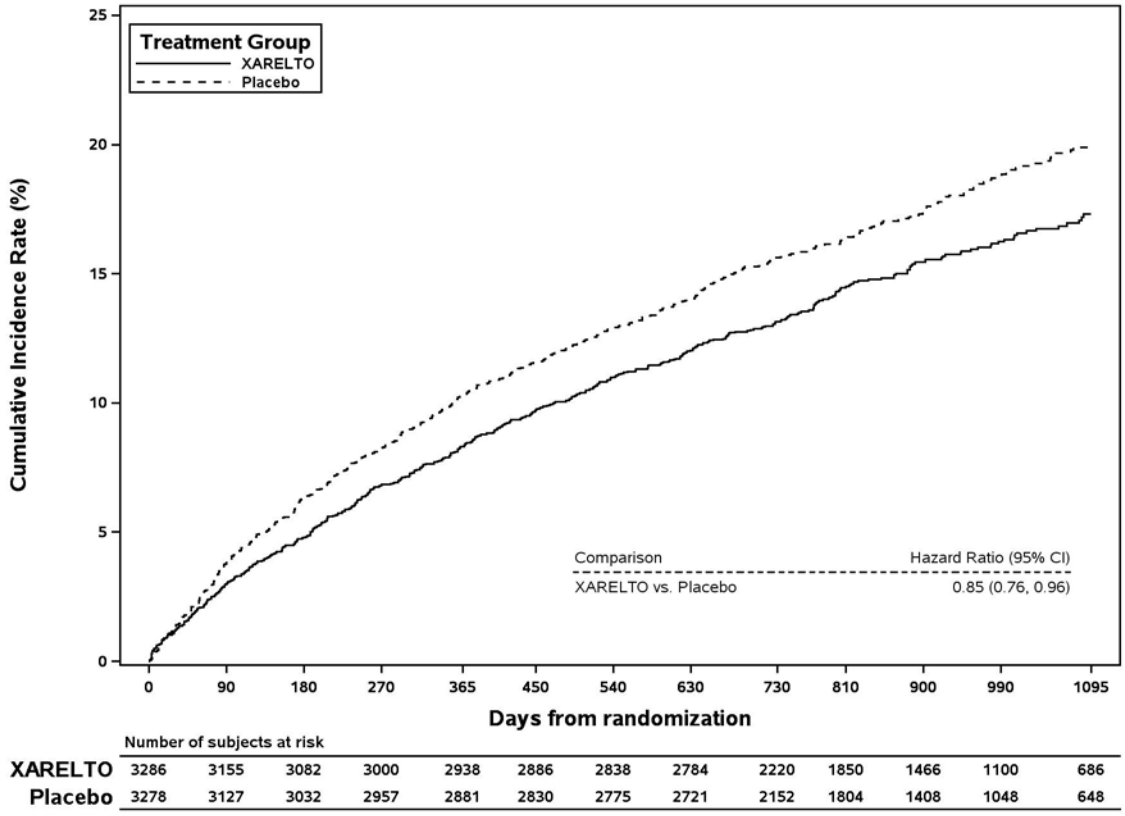
XARELTO 2.5 mg orally twice daily vs placebo on a background therapy of aspirin 100 mg once daily.

Eligible patients included adults who were at least 50 years of age with documented moderate to severe symptomatic lower extremity atherosclerotic PAD who had a successful peripheral surgical procedure and/or endovascular procedure with or without clopidogrel (up to a maximum of 6 months was allowed; median duration of therapy was 31 days). Patients had either a prior history of limb revascularization with ankle brachial index ≤0.85 or no prior history of limb revascularization with ankle brachial index ≤0.80. Patients in need of dual antiplatelet for >6 months, or any additional antiplatelet other than aspirin and clopidogrel, or oral anticoagulant, as well as patients with a history of intracranial hemorrhage, stroke, or transient ischemic attack (TIA), or patients with eGFR <15 mL/min were excluded.

The mean age was 67 years and 20% of the subject population was ≥75 years. Of the included patients, 35% had surgical revascularization, 47% had endovascular revascularization with clopidogrel, and 18% endovascular revascularization without clopidogrel. The median duration of follow-up was 30.8 months.

XARELTO 2.5 mg twice daily was superior to placebo in reducing the rate of the primary composite outcome of myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death, acute limb ischemia (ALI), and major amputation of a vascular etiology. The primary efficacy outcome and its components are provided in Table 27. The Kaplan-Meier plot for the primary efficacy outcome can be seen in Figure 11. The secondary efficacy outcomes were tested for superiority in a prespecified, hierarchical order and the first five of seven endpoints were significantly reduced in the rivaroxaban treatment arm (see Table 27). Compared to placebo during 10,000 patient-years of treatment, XARELTO would be expected to result in 181 fewer primary outcome events and 29 more TIMI major bleeding events, indicating a favorable balance of benefits and risks.

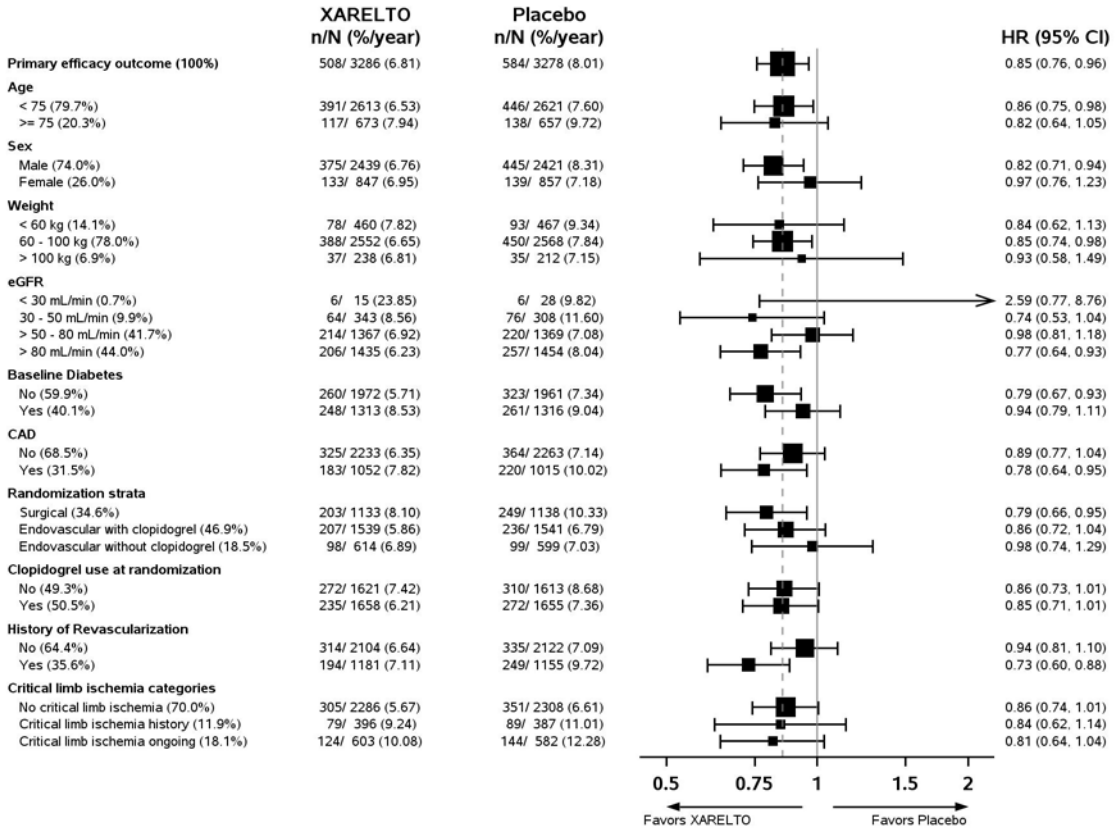
Figure 11: Time to First Occurrence of Primary Efficacy Outcome (Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, Cardiovascular Death, Acute Limb Ischemia, Major Amputation due to Vascular Origins) in VOYAGER*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Figure 12 shows the risk of primary efficacy outcome across major subgroups. Subgroup analyses must be interpreted cautiously, as differences can reflect the play of chance among a large number of analyses. The primary efficacy endpoint generally shows homogeneous results across subgroups.

Figure 12: Risk of Primary Efficacy Outcome by Baseline Characteristics in VOYAGER (Intent-to-Treat Population)*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Table 27 provides the efficacy event rates for the prespecified endpoints in VOYAGER and similar endpoints in the COMPASS PAD population.

Table 27: Efficacy Results in VOYAGER (Intent-to-Treat Population) and COMPASS PAD

	VOYAGER			COMPASS PAD		
	XARELTO N=3286	Placebo N=3278	Hazard Ratio (95% CI)* p-value†	XARELTO N=2492	Placebo N=2504	Hazard Ratio (95% CI)*
Outcome Components	Event Rate (%/year)			Event Rate (%/year)		
5-Component Outcome (Major thrombotic vascular events)‡	6.8	8.0	0.85 (0.76, 0.96) p=0.0085	3.4	4.8	0.71 (0.57, 0.87)
MI	1.7	1.9	0.88 (0.70, 1.12)	1.1	1.5	0.76 (0.53, 1.09)
Ischemic Stroke§	0.9	1.0	0.87 (0.63, 1.19)	0.5	0.9	0.55 (0.33, 0.93)
CV death¶	2.5	2.2	1.14 (0.93, 1.40)	1.4	1.7	0.82 (0.59, 1.14)
ALI	2.0	3.0	0.67 (0.55, 0.82)	0.4	0.8	0.56 (0.32, 0.99)
Major amputation of a vascular etiology#	1.3	1.5	0.89 (0.68, 1.16)	0.2	0.6	0.40 (0.20, 0.79)
VOYAGER Secondary Efficacy Outcomes‡						
MI, ischemic stroke, CHD death,ß ALI, and major amputation due to vascular etiology	5.8	7.3	0.80 (0.71, 0.91) p=0.0008	2.8	4.2	0.66 (0.53, 0.83)
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemiaà	8.4	9.5	0.88 (0.79, 0.99) p=0.028	N/A	N/A	N/A
Hospitalization for a coronary or peripheral cause of a thrombotic nature#	3.5	4.8	0.72 (0.62, 0.85) p<0.0001	1.7	2.9	0.58 (0.44, 0.77)
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation due to vascular etiology	8.2	9.3	0.89 (0.79, 0.99) p=0.029	4.8	6.0	0.80 (0.67, 0.96)
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation due to vascular etiology	6.9	8.1	0.86 (0.76, 0.96) p=0.010	3.4	4.9	0.70 (0.57, 0.86)
All-cause mortality	4.0	3.7	1.08 (0.92, 1.27)	2.8	3.1	0.91 (0.72, 1.16)
VTE eventsè	0.3	0.5	0.61 (0.37, 1.00)	0.2	0.3	0.67 (0.30, 1.49)

Efficacy endpoints in COMPASS PAD were analysed according to the pre-specified endpoints in VOYAGER when applicable.

* XARELTO vs. placebo.

† Two-sided p-values

‡ Major thrombotic vascular event is the composite of MI, ischemic stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology.

§ Ischemic stroke for VOYAGER included stroke of uncertain/unknown etiology whereas COMPASS only included ischemic stroke.

¶ CV death includes Coronary Heart Disease death, or death due to other CV causes or sudden cardiac arrest and unknown death.

Adjudicated events in VOYAGER and investigator reported events in COMPASS

Þ Secondary outcomes for VOYAGER were tested sequentially.

ß CHD death includes death due to sudden cardiac death, MI, or coronary revascularization procedure

à Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia was not captured in COMPASS study.

è Investigator reported in VOYAGER and adjudicated events in COMPASS

ALI=acute limb ischemia, CHD=coronary heart disease; CI=confidence interval, CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction, VTE=venous thromboembolism.

14.8 Treatment of Venous Thromboembolism and Reduction in Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pediatric Patients

XARELTO for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and reduction in the risk of recurrent VTE was evaluated in the EINSTEIN Junior Phase 3 study [NCT02234843], a multicenter, open-label, active-controlled, randomized study in 500 pediatric patients from birth to less than 18 years with confirmed VTE. There were 276 children aged 12 to <18 years, 101 children aged 6 to <12 years, 69 children aged 2 to <6 years, and 54 children aged <2 years. Patients <6 months of age were excluded from enrollment if they were <37 weeks of gestation at birth, or had <10 days of oral feeding, or had a body weight of <2.6 kg.

Index VTE was classified as either central venous catheter-related VTE (CVC-VTE), cerebral vein and sinus thrombosis (CVST), and all other VTE including DVT and PE (non-CVC-VTE).

Patients received initial treatment with therapeutic dosages of unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), or fondaparinux for at least 5 days, and were randomized 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 20 mg daily dose in adults) or comparator group (UFH, LMWH, fondaparinux or VKA) for a main study treatment period of 3 months (or 1 month for children <2 years with CVC-VTE). A diagnostic imaging test was obtained at baseline and at the end of the main study treatment. When clinically necessary, treatment was extended up to 12 months in total (or up to 3 months in total for children <2 years with CVC-VTE).

Table 28 displays the primary and secondary efficacy results.

Table 28: Efficacy Results in EINSTEIN Junior Study – Full Analysis Set

Event	XARELTO* N=335 n (%) (95% CI)†	Comparator Group‡ N=165 n (%) (95% CI)†	XARELTO vs. Comparator Group Risk Difference (95% CI)§	XARELTO vs. Comparator Group Hazard Ratio (95% CI)
Primary efficacy outcome: Symptomatic recurrent VTE	4 (1.2) (0.4%, 3.0%)	5 (3.0) (1.2%, 6.6%)	-1.8% (-6.0%, 0.6%)	0.40 (0.11, 1.41)
Secondary efficacy outcome: Symptomatic recurrent VTE or asymptomatic deterioration on repeat imaging	5 (1.5) (0.6%, 3.4%)	6 (3.6) (1.6%, 7.6%)	-2.1% (-6.5%, 0.6%)	

* Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 20 mg daily dose in adults); randomized 2:1 (XARELTO: Comparator).
† Confidence intervals for incidence proportion were calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
‡ Unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux or VKA.
§ Confidence intervals for difference in incidence proportions were calculated by unstratified exact method according to Agresti-Min using the standardized test statistic and inverting a two-sided test.

Complete resolution of thrombus on repeat imaging without recurrent VTE occurred in 128 of 335 children (38.2%, 95% CI 33.0%, 43.5%) in the XARELTO group and 43 of 165 children (26.1%, 95% CI 19.8%, 33.0%) in the comparator group. Symptomatic recurrent VTE or major bleeding events occurred in 4 of 335 children (1.2%, 95% CI 0.4%, 3.0%) in the XARELTO group and 7 of 165 children (4.2%, 95% CI 2.0%, 8.4%) in the comparator group.

14.9 Thromboprophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure

The efficacy and safety of XARELTO for thromboprophylaxis in pediatric patients with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure was evaluated in the UNIVERSE Phase 3 study [NCT02846532]. UNIVERSE was a prospective, open-label, active controlled, multicenter, 2-part study, designed to evaluate the single- and multiple-dose pharmacokinetic properties of XARELTO (Part A), and to evaluate the safety and efficacy of XARELTO when used for thromboprophylaxis for 12 months compared with aspirin (Part B) in children 2 to 8 years of age with single ventricle physiology who had the Fontan procedure. Patients in Part B were randomized 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 10 mg daily dose in adults) or aspirin (approximately 5 mg/kg). Patients with eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 were excluded.

The median time between Fontan procedure and the first dose of XARELTO was 4 (range: 2-61) days in Part A and 34 (range: 2-124) days in part B. In comparison, the median time to initiating aspirin was 24 (range 2-117) days.

Table 29 displays the primary efficacy results.

Table 29: Efficacy Results in UNIVERSE Study – Full Analysis Set

	Part A*	**Part B†**		
Event	**XARELTO N=12 n (%) (95% CI)‡**	**XARELTO§ N=64 n (%) (95% CI)‡**	**Aspirin§ N=34 n (%) (95% CI)‡**	**XARELTO vs. Aspirin Risk Difference (95% CI)¶**
Primary efficacy outcome: any thrombotic event	1 (8.3) (0.4%, 34.9%)	1 (1.6) (0.1%, 7.8%)	3 (8.8) (2.4%, 22.2%)	-7.3% (-21.7%, 1.1%)
Ischemic stroke	0 (0.0%, 23.6%)	0 (0.0%, 5.6%)	1 (2.9) 0.2%, 15.1%)	-2.9% (-16.2%, 2.9%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%, 23.6%)	1 (1.6) (0.1%, 7.8%)	0 (0.0%, 9.0%)	1.6% (-9.9%, 8.4%)
Venous thrombosis	1 (8.3) (0.4%, 34.9%)	0 (0.0%, 5.6%)	2 (5.9) (1.1%, 18.8%)	-5.9% (-20.6%, -0.1%)

* Part A: single arm; not randomized
† Part B: randomized 2:1 (XARELTO: Aspirin)
‡ Confidence intervals for incidence proportion were calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
§ Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 10 mg daily dose in adults) or aspirin (approximately 5 mg/kg)
¶ Confidence intervals for difference in incidence proportions were calculated by unstratified exact method according to Agresti-Min using the standardized test statistic and inverting a two-sided test.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

- 2.5 mg tablets are round, light yellow, and film-coated with a triangle pointing down above a "2.5" marked on one side and "Xa" on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

  NDC 50458-577-60 Bottle containing 60 tablets

  NDC 50458-577-18 Bottle containing 180 tablets

  NDC 50458-577-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

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

  NDC 50458-580-30 Bottle containing 30 tablets

  NDC 50458-580-90 Bottle containing 90 tablets

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

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

  NDC 50458-578-30 Bottle containing 30 tablets

  NDC 50458-578-90 Bottle containing 90 tablets

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

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

  NDC 50458-579-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-579-90	Bottle containing 90 tablets
NDC 50458-579-89	Bulk bottle containing 1000 tablets
NDC 50458-579-10	Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

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

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

XARELTO® (rivaroxaban) for oral suspension is available in the strength and package listed below:

NDC 50458-575-01	Supplied as white to off-white granules in an amber glass bottle containing 155 mg rivaroxaban packaged with two oral dosing syringes. After reconstitution with 150 mL of purified water, 1 mL of the suspension contains 1 mg rivaroxaban.

Discard reconstituted suspension after "Discard after" date written on the bottle.

Storage of tablets, granules and reconstituted suspension:

Store at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not freeze the granules or reconstituted suspension.

Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

For the tablets, advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

For the suspension, advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Instructions for Patient Use

- Advise patients to take XARELTO only as directed.
- Remind patients to not discontinue XARELTO without first talking to their healthcare professional.

Adults

- Advise patients with atrial fibrillation to take XARELTO once daily with the evening meal.
- Advise patients for initial treatment of DVT and/or PE to take XARELTO 15 mg or 20 mg tablets with food at approximately the same time every day *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Advise patients who are at a continued risk of recurrent DVT and/or PE after at least 6 months of initial treatment, to take XARELTO 10 mg once daily with or without food *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Advise patients who cannot swallow the tablet whole to crush XARELTO and combine with a small amount of applesauce followed by food *[see Dosage and Administration (2.6)]*.
- For patients requiring an NG tube or gastric feeding tube, instruct the patient or caregiver to crush the XARELTO tablet and mix it with a small amount of water before administering via the tube *[see Dosage and Administration (2.6)]*.
- If a dose is missed, advise the patient according to the instructions in the Full Prescribing Information based on their dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Pediatric Patients

- The adult caregiver should administer the dose. Advise caregivers to use the syringes provided in the original carton.
- Advise the caregiver whether the dose needs to be taken with food or not *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Advise the caregiver the tablet must not be split in an attempt to provide a fraction of a tablet dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- If a child vomits or spits up the dose within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the child vomits more than 30 minutes after the dose is taken, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled. If a child vomits or spits up the dose repeatedly, the caregiver should contact the child's doctor right away *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- For children who are unable to swallow whole tablets, XARELTO oral suspension may be used.
- If a dose is missed, advise the patient according to the instructions in the Full Prescribing Information based on their dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Bleeding Risks

- Advise patients to report any unusual bleeding or bruising to their physician. Inform patients that it might take them longer than usual to stop bleeding, and that they may bruise and/or bleed more easily when they are treated with XARELTO *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- If patients have had neuraxial anesthesia or spinal puncture, and particularly, if they are taking concomitant NSAIDs or platelet inhibitors, advise patients to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematoma, such as back pain, tingling, numbness (especially in the lower limbs), muscle weakness, and stool or urine incontinence. If any of these symptoms occur, advise the patient to contact his or her physician immediately *[see Boxed Warning]*.

Invasive or Surgical Procedures

Instruct patients to inform their healthcare professional that they are taking XARELTO before any invasive procedure (including dental procedures) is scheduled.

Concomitant Medication and Herbals

Advise patients to inform their physicians and dentists if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs or herbals, so their healthcare professionals can evaluate potential interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy and Pregnancy-Related Hemorrhage

- Advise patients to inform their physician immediately if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

- Advise pregnant women receiving XARELTO to immediately report to their physician any bleeding or symptoms of blood loss *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Lactation

Advise patients to discuss with their physician the benefits and risks of XARELTO for the mother and for the child if they are nursing or intend to nurse during anticoagulant treatment *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

Advise patients who can become pregnant to discuss pregnancy planning with their physician *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Active Ingredient Made in Germany

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

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© 2011-2021 Janssen Pharmaceutical Companies

MEDICATION GUIDE

XARELTO® (zah-REL-toe) (rivaroxaban) tablets	**XARELTO® (zah-REL-toe) (rivaroxaban) oral suspension**

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

XARELTO may cause serious side effects, including:

- **Increased risk of blood clots if you stop taking XARELTO.** People with atrial fibrillation (a type of irregular heart beat) that is not caused by a heart valve problem (non-valvular) are at an increased risk of forming a blood clot in the heart, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body. XARELTO lowers your chance of having a stroke by helping to prevent clots from forming. If you stop taking XARELTO, you may have increased risk of forming a clot in your blood.

  Do not stop taking XARELTO without talking to the doctor who prescribes it for you. Stopping XARELTO increases your risk of having a stroke. If you have to stop taking XARELTO, your doctor may prescribe another blood thinner medicine to prevent a blood clot from forming.
- **Increased risk of bleeding.** XARELTO can cause bleeding which can be serious and may lead to death. This is because XARELTO is a blood thinner medicine (anticoagulant) that lowers blood clotting. During treatment with XARELTO you are likely to bruise more easily, and it may take longer for bleeding to stop. You may have a higher risk of bleeding if you take XARELTO and have certain other medical problems.

  You may have a higher risk of bleeding if you take XARELTO and take other medicines that increase your risk of bleeding, including:
  - aspirin or aspirin containing products
  - long-term (chronic) use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
  - warfarin sodium (Coumadin®, Jantoven®)
  - any medicine that contains heparin
  - clopidogrel (Plavix®)
  - selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
  - other medicines to prevent or treat blood clots

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

  Call your doctor or get medical help right away if you or your child develop any of these signs or symptoms of bleeding:
  - unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time, such as:
    - nose bleeds that happen often
    - unusual bleeding from the gums
    - menstrual bleeding that is heavier than normal or vaginal bleeding
  - bleeding that is severe or you cannot control
  - red, pink or brown urine
  - bright red or black stools (looks like tar)
  - cough up blood or blood clots
  - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
  - headaches, feeling dizzy or weak
  - pain, swelling, or new drainage at wound sites
- **Spinal or epidural blood clots (hematoma).** People who take a blood thinner medicine (anticoagulant) like XARELTO, and have medicine injected into their spinal and epidural area, or have a spinal puncture have a risk of forming a blood clot that can cause long-term or permanent loss of the ability to move (paralysis). Your risk of developing a spinal or epidural blood clot is higher if:
  - a thin tube called an epidural catheter is placed in your back to give you certain medicine
  - you take NSAIDs or a medicine to prevent blood from clotting
  - you have a history of difficult or repeated epidural or spinal punctures
  - you have a history of problems with your spine or have had surgery on your spine

  If you take XARELTO and receive spinal anesthesia or have a spinal puncture, your doctor should watch you closely for symptoms of spinal or epidural blood clots.

Tell your doctor right away if you have:

- back pain
- tingling
- numbness
- muscle weakness (especially in your legs and feet)
- loss of control of the bowels or bladder (incontinence)

XARELTO is not for use in people with artificial heart valves.

XARELTO is not for use in people with antiphospholipid syndrome (APS), especially with positive triple antibody testing.

What is XARELTO?

XARELTO is a prescription medicine used to:

- reduce the risk of stroke and blood clots in adults who have a medical condition called atrial fibrillation that is not caused by a heart valve problem. With atrial fibrillation, part of the heart does not beat the way it should. This can lead to the formation of blood clots, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body.
- treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis or DVT) or lungs (pulmonary embolism or PE)
- reduce the risk of blood clots from happening again in adults who continue to be at risk for DVT or PE after receiving treatment for blood clots for at least 6 months.
- help prevent a blood clot in the legs and lungs of adults who have just had hip or knee replacement surgery.
- help prevent blood clots in certain adults hospitalized for an acute illness and after discharge who are at risk of getting blood clots because of the loss of or decreased ability to move around (mobility) and other risks for getting blood clots and who do not have a high risk of bleeding.

XARELTO is used with low dose aspirin to:

- reduce the risk of serious heart problems, heart attack and stroke in adults with coronary artery disease (a condition where the blood supply to the heart is reduced or blocked).
- reduce the risk of a sudden decrease in blood flow to the legs, major amputation, serious heart problems or stroke in adults with peripheral artery disease (a condition where the blood flow to the legs is reduced) and includes adults who have recently had a procedure to improve blood flow to the legs.

XARELTO is used in children to:

- treat blood clots or reduce the risk of blood clots from happening again in children from birth to less than 18 years, after receiving at least 5 days of treatment with injectable or intravenous medicines used to treat blood clots.
- help prevent blood clots in children 2 years and older with congenital heart disease after the Fontan procedure.

XARELTO was not studied and is not recommended in children less than 6 months of age who:

- were less than 37 weeks of growth (gestation) at birth
- had less than 10 days of oral feeding, **or**
- had a body weight of less than 5.7 pounds (2.6 kg)

Do not take XARELTO if you or your child:

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

Before taking XARELTO, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you or your child:

- have or ever had bleeding problems
- have liver or kidney problems
- have antiphospholipid syndrome (APS)
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XARELTO will harm your unborn baby.
  - **Tell your doctor** right away if you become pregnant during treatment with XARELTO. Taking XARELTO while you are pregnant may increase the risk of bleeding in you or in your unborn baby.
  - Females who are able to become pregnant: Talk with your doctor about pregnancy planning during treatment with XARELTO. Talk with your doctor about your risk for severe uterine bleeding if you are treated with blood thinner medicines, including XARELTO.
  - If you take XARELTO during pregnancy **tell your doctor** right away if you have any signs or symptoms of

bleeding or blood loss. See **"What is the most important information I should know about XARELTO?" for signs and symptoms of bleeding.**

- are breastfeeding or plan to breastfeed. XARELTO can pass into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during treatment with XARELTO.

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

Tell your doctor about all the medicines you or your child take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some of your other medicines may affect the way XARELTO works, causing side effects. Certain medicines may increase your risk of bleeding. See **"What is the most important information I should know about XARELTO?"**

Especially tell your doctor if you or your child take:

- ketoconazole
- erythromycin
- phenytoin
- St. John's wort
- ritonavir
- carbamazepine
- rifampin

How should I take XARELTO?

- Take XARELTO exactly as prescribed by your doctor.
- **Do not change your dose or stop taking XARELTO unless your doctor tells you to.** Your doctor may change your dose if needed.
- Your doctor will decide how long you should take XARELTO.
- XARELTO may need to be stopped for one or more days before any surgery or medical or dental procedure. Your doctor will tell you when to stop taking XARELTO and when to start taking XARELTO again after your surgery or procedure.
- If you need to stop taking XARELTO for any reason, talk to the doctor who prescribed XARELTO to you to find out when you should stop taking it. Do not stop taking XARELTO without first talking to the doctor who prescribes it to you.
- If you have difficulty swallowing XARELTO tablets whole, talk to your doctor about other ways to take XARELTO.
- Do not run out of XARELTO. Refill your prescription of XARELTO before you run out. When leaving the hospital following a hip or knee replacement, be sure that you will have XARELTO available to avoid missing any doses.
- If you take too much XARELTO, go to the nearest hospital emergency room or call your doctor right away.

If you take XARELTO for:

- **Atrial fibrillation that is not caused by a heart valve problem:**
  - Take XARELTO **1 time a day with your evening meal.**
  - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Blood clots in the veins of your legs or lungs:**
  - Take XARELTO **1 or 2 times a day** as prescribed by your doctor.
  - For the **10 mg dose**, take XARELTO **with or without food.**
  - For the **15 mg and 20 mg doses**, take XARELTO **with food at the same time each day.**
  - If you miss a dose:
    - **If you take the 15 mg dose of XARELTO 2 times a day (a total of 30 mg of XARELTO in 1 day)**: Take XARELTO as soon as you remember on the same day. You may take 2 doses at the same time to make up for the missed dose. Take your next dose at your regularly scheduled time.
    - **If you take XARELTO 1 time a day:** Take XARELTO as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Hip or knee replacement surgery:**
  - Take XARELTO 1 time a day with or without food.
  - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Blood clots in people hospitalized for an acute illness:**

- Take XARELTO 1 time a day, with or without food, while you are in the hospital and after you are discharged as prescribed by your doctor.
- If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.

- **Reducing the risk of serious heart problems, heart attack and stroke in coronary artery disease:**
  - Take XARELTO 2.5 mg 2 times a day with or without food.
  - If you miss a dose of XARELTO, take your next dose at your regularly scheduled time.
  - Take aspirin 75 to 100 mg once daily as instructed by your doctor.
- **Reducing the risk of a sudden decrease in blood flow to the legs, major amputation, serious heart problems or stroke in people with peripheral artery disease including those who have recently had a procedure to improve blood flow to the legs:**
  - Take XARELTO 2.5 mg 2 times a day with or without food.
  - If you miss a dose of XARELTO, take your next dose at your regularly scheduled time.
  - Take aspirin 75 mg to 100 mg 1 time a day as instructed by your doctor.

For children who take XARELTO:

- The dose of XARELTO depends on your child's body weight and will be calculated by your child's doctor. Your child's doctor will tell you if XARELTO can be given to your child with or without food.
- The adult caregiver should give the dose.
- If your child is taking the tablet, the tablet should be taken whole and should not be split in an attempt to provide a lower dose of XARELTO.
- If your child is taking the oral suspension, use the syringes provided in the original carton. The suspension will be prepared by the pharmacy. See the **Instructions for Use** included in the carton on how to properly give a dose of XARELTO oral suspension to your child.
- Do not switch between the XARELTO oral suspension or tablet without first talking to your doctor.
- If your child vomits or spits up:
  - right after or within 30 minutes of taking the oral suspension, give a new full dose.
  - more than 30 minutes after taking the oral suspension, do not give the dose again. Give the next dose at the regularly scheduled time.
  - if vomiting or spitting up persists, contact your child's doctor right away.
- If your child misses a dose:
  - If your child is taking XARELTO 1 time a day, give the dose as soon as you remember on the same day. If this is not possible, skip this dose and give the next dose at the regularly scheduled time.
  - If your child is taking XARELTO 2 times a day, give the missed morning dose as soon as you remember. You may give the missed morning dose together with the evening dose. However, a missed evening dose can only be taken in the same evening.
  - If your child is taking XARELTO 3 times a day, skip the missed dose and give the next dose at the regularly scheduled time.

What are the possible side effects of XARELTO?

XARELTO may cause serious side effects:

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

The most common side effect of XARELTO in adults was bleeding.

The most common side effects of XARELTO in children include:

- bleeding
- vomiting
- cough
- inflamed stomach and gut

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

How should I store XARELTO?

- Store XARELTO tablets and suspension at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store syringes and bottle upright in the original carton for XARELTO suspension.
- **Do not** freeze XARELTO suspension.

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

Discard XARELTO suspension after "Discard after" date written on the bottle.

General information about the safe and effective use of XARELTO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XARELTO for a condition for which it was not prescribed. Do not give XARELTO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or doctor for information about XARELTO that is written for health professionals.

What are the ingredients in XARELTO?

Active ingredient: rivaroxaban

Inactive ingredients tablets:

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

The proprietary film coating mixture for XARELTO 2.5 mg tablets is Opadry® Light Yellow and contains: ferric oxide yellow, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

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

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

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

Inactive ingredients for oral suspension:

anhydrous citric acid, hypromellose, mannitol, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, sodium benzoate, sucralose, sweet and creamy flavor, and xanthan gum.

Manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560 Licensed from: Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen, Germany
© 2011-2021 Janssen Pharmaceutical Companies
Trademarks are property of their respective owners.

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

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 12/2021

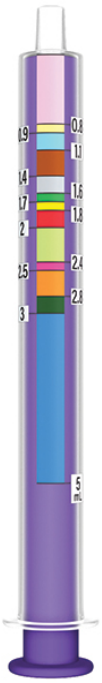
Instructions for Use

XARELTO®

(zah-REL-toe)

(rivaroxaban)

for oral suspension



This Instructions for Use contains information on how to give a dose of XARELTO oral suspension.

Read this Instructions for Use before giving XARELTO and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your child's medical condition or treatment.

Important information:

- XARELTO suspension is for oral use only.
- Give XARELTO to your child exactly as prescribed by your doctor. The adult caregiver should give the dose. If you have questions, contact your doctor or pharmacist for more information on giving a dose.
- **Only use the oral dosing syringe provided with XARELTO oral suspension.** Contact your doctor or pharmacist if the oral dosing syringe is missing, lost or damaged.

Storage information

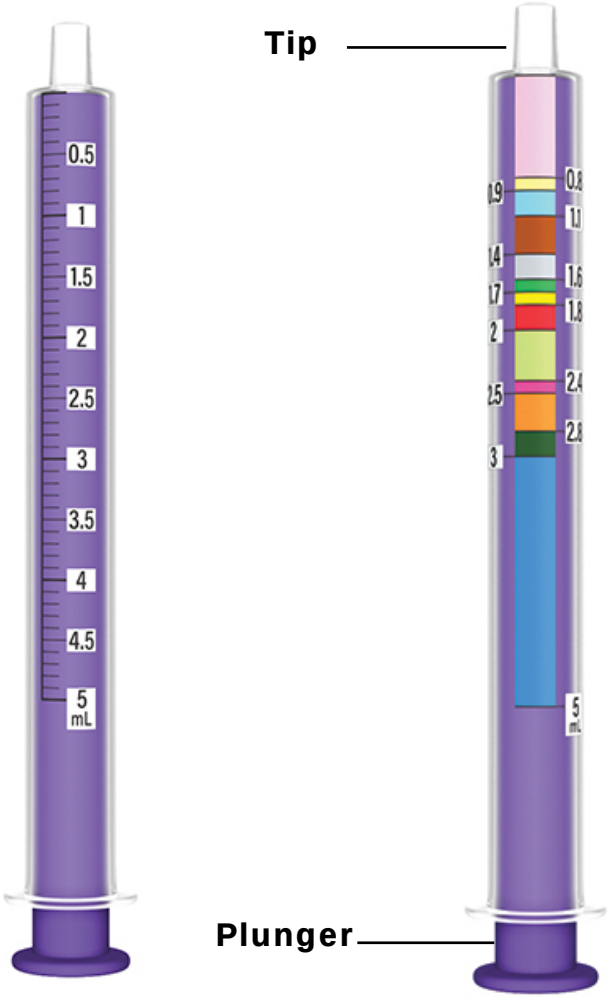
Store XARELTO oral suspension at room temperature between **68°F to 77°F** (20°C to 25°C). **Do not** freeze.

Store the bottle upright with the oral dosing syringes in the original carton.

Keep XARELTO and all medicines out of reach of children.

XARELTO Oral Dosing Syringe:

Side 1: Dosing in milliliters (mL) **Side 2: Dosing with color band* (mL)**

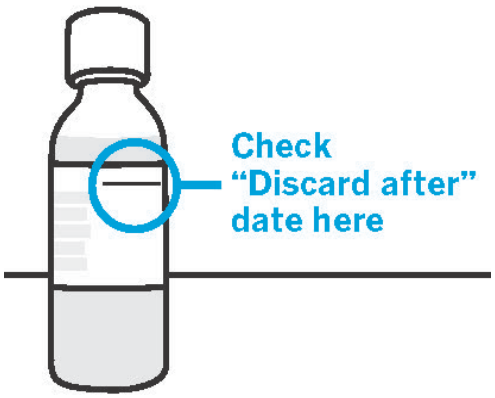


*The color band is an aid to withdraw the prescribed dose.

XARELTO Bottle



Step 1 Get ready



Check “Discard after” date on the XARELTO bottle.
If “Discard after” date has passed, **do not** use and call your doctor or pharmacist.



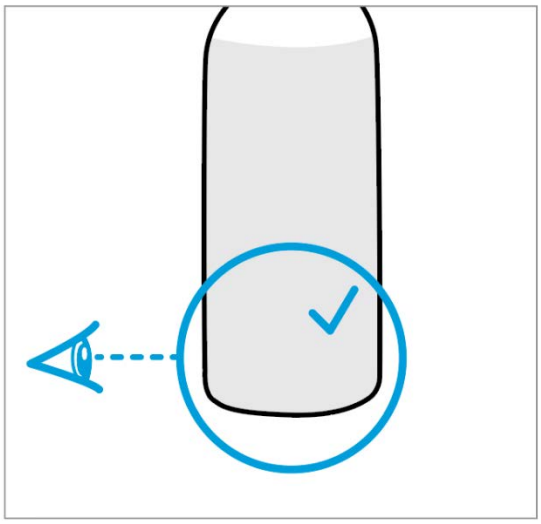
Wash hands.
Wash your hands well with soap and warm water.

Step 2 Prepare XARELTO



Shake bottle slowly for 10 seconds before each use.

Do not shake the bottle too fast to avoid foaming.
Foaming may lead to giving the wrong dose.



Check XARELTO oral suspension.

If there are lumps or granules at the bottom of the bottle, shake the bottle **slowly** again for **10 seconds**.

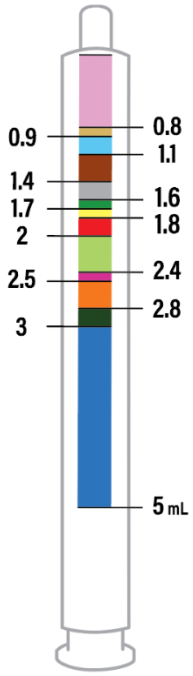
Step 3 Check the prescribed dose

Find your dose line.
You can use either side of the syringe to set your dose.

If using mL side of syringe:
Top of the plunger should line up with the prescribed mL.

If using color side of syringe:
Top of the plunger should line up with the prescribed mL dose line at the **bottom of the color band.**

Only use the oral dosing syringe provided with XARELTO oral suspension.

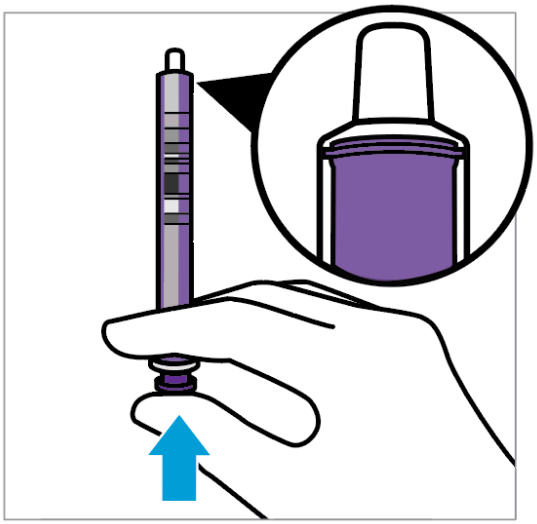


If your dose is more than 5 mL.

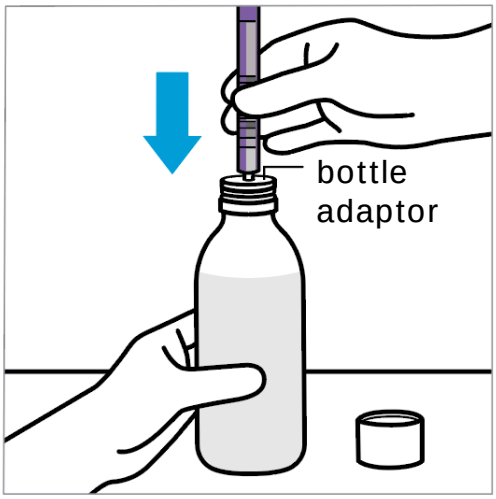
You will need to use the same syringe more than one time. Repeat Steps 4 and 5 to complete your dose. Ask your pharmacist if you are not sure.

Dose	Measure
7.5 mL	5 mL + 2.5 mL
10 mL	5 mL + 5 mL
15 mL	5 mL + 5 mL + 5 mL
20 mL	5 mL + 5 mL + 5 mL + 5 mL

Step 4 Set prescribed dose



Push plunger all the way in to remove air.

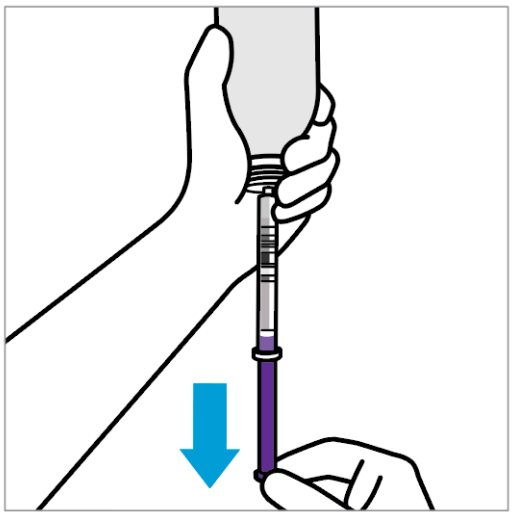


Insert oral dosing syringe into bottle adaptor.

Twist off the cap from the bottle.

Do not remove the bottle adaptor from the bottle.

Insert the syringe tip into the bottle adaptor.



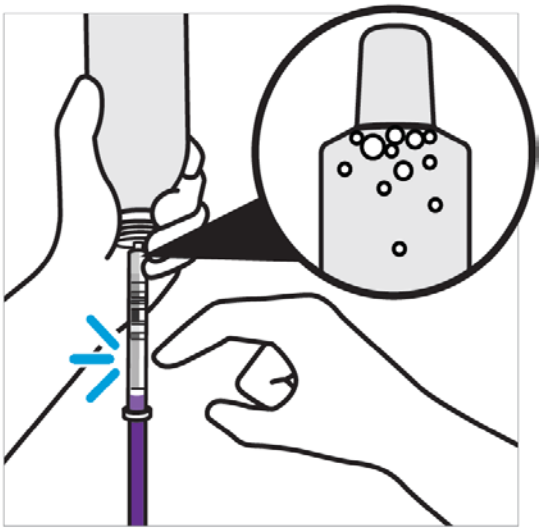
Fill oral dosing syringe.

Turn the bottle upside down, as shown.

Pull the plunger to fill the oral dosing syringe **slightly past your prescribed dose line** to help remove any air bubbles.

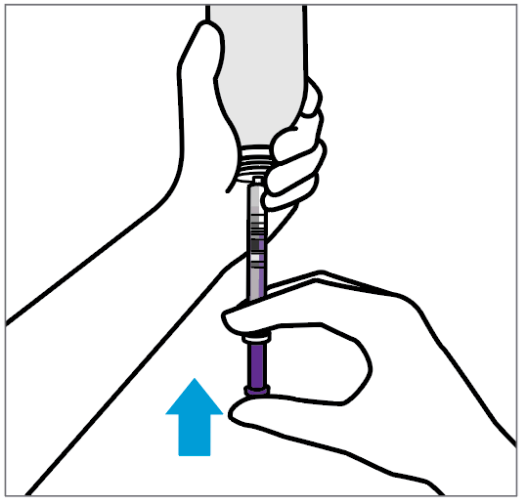
CAUTION:

Make sure you have enough medicine for a full dose. Do not take a partial dose.



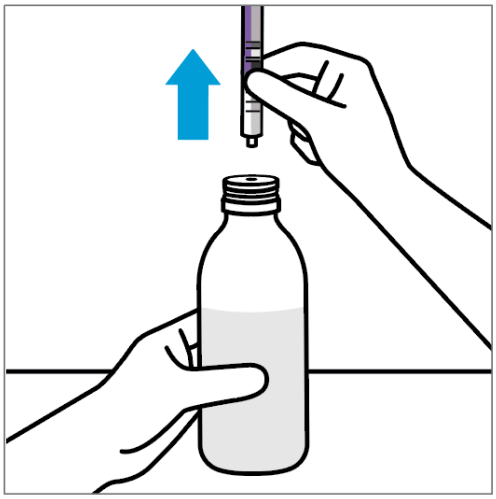
Tap syringe to move air bubbles to the top.

Doing this helps set the correct dose.



Adjust to your prescribed dose.

If using mL side of syringe: Push plunger to align with the prescribed dose line.
If using color side of syringe: Push plunger to align with the prescribed mL dose line at the **bottom of the color band.**



Remove oral dosing syringe.

Place the bottle on a flat surface.
Remove the oral dosing syringe from the bottle.

Step 5 Give the dose

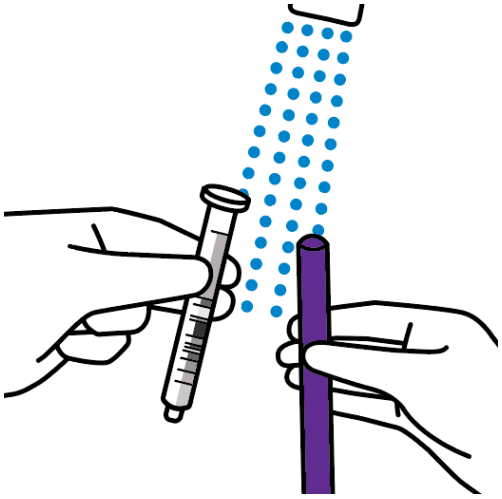


Give the dose.

Place the oral dosing syringe gently into the child's mouth with **the tip of the syringe pointing toward the cheek and slowly press the plunger.**
This allows the child to swallow naturally.
Make sure the child swallows the full dose.
If your child vomits or spits out the medicine repeatedly, contact your child's doctor right away.

If your dose is **more than 5 mL**, you will need to use the same syringe more than one time. Repeat Steps 4 and 5 to complete your dose.

Step 6 Rinse and store



Close XARELTO bottle and rinse oral dosing syringe.

Rinse the oral dosing syringe with tap water and let it air dry.

Do not place the oral dosing syringe in the dishwasher.

Disposing XARELTO bottle and syringe

- Throw the XARELTO bottle away in your household trash.
- Throw away any used oral dosing syringe with the opening of a new XARELTO bottle.
- **Do not pour XARELTO suspension down the drain** (for example: sink, toilet, shower or tub).
- **Do not** recycle the bottle.

Active ingredient made in Germany.
Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560
Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies

janssen

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: 12/2021

XARELTO®フィルムコーティング錠
2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg

XARELTO® ドライシロップ

米国添付文書

2021 年 12 月米国食品医薬品局ウェブサイト改訂版

処方者向け情報における重要点

以下の情報は、XARELTO®を、安全かつ有効に使用する上で必要な情報をすべて網羅していないので、XARELTO®の処方者向け情報全体を確認すること。

XARELTO®（リバーロキサバン）経口錠：

XARELTO®（リバーロキサバン）FOR ORAL SUPENSION（以下、ドライシロップ）

米国における初回承認： 2011 年

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

及び、（B）脊髄/硬膜外血腫

処方者向け情報の記載も参照のこと

（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止は血栓性イベントの発現リスクを増加させる。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、リスク低減のために、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

（B）脊椎/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）。

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと。抗凝固療法を実施中又は実施する必要がある患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

----------最近の主な改訂箇所----------

効能又は効果（1.7, 1.8）	2021 年 8 月
効能又は効果（1.9, 1.10）	2021 年 12 月
用法及び用量（2.1）	2021 年 8 月
用法及び用量（2.2, 2.3, 2.5, 2.6, 2.7）	2021 年 8 月
警告及び使用上の注意(5.4, 5.5)	2021 年 12 月

----------効能又は効果----------

本剤は第Ｘa 因子阻害剤であり、以下の「効能又は効果」に対して用いる。

- 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減（「効能又は効果（1.1）」の項参照）
- 深部静脈血栓症（DVT）の治療（「効能又は効果（1.2）」の項参照）
- 肺塞栓症（PE）の治療（「効能又は効果（1.3）」の項参照）
- DVT 又は PE の再発リスクの低減（「効能又は効果（1.4）」の項参照）
- 膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制（「効能又は効果(1.5）」の項参照）
- 急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制（「効能又は効果（1.6）」の項参照）
- 冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減（「効能又は効果(1.7）」の項参照）
- 末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減（「効能又は効果(1.8）」の項参照）
- 生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減（1.9）
- 2 歳以上の Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓予防(1.10)

----------用法及び用量----------

- 非弁膜症性心房細動：本剤 15mg 又は 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE の治療：
  初期治療期 21 日間は、本剤 15mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。初期治療期後の継続治療として、本剤 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE のリスクが継続している患者における DVT 及び/又は PE の再発リスクの低減：
  6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後、本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制：
  本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制：

本剤 10mg を 1 日 1 回、入院中及び退院後、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。推奨投与期間は、全体で 31～39 日間である（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

- CAD 又は PAD 患者：
  本剤 2.5mg を 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回投与との併用下で、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 小児患者：
  「処方者向け情報」における推奨用量（「用法及び用量（2.2）」の項参照）

----------剤型及び含量----------

- 錠剤： 2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg（「剤型及び含量（3）」の項参照）
- ドライシロップ: 1mg/mL に懸濁したドライシロップ（「剤型及び含量（3）」の項参照）

----------禁忌----------

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「禁忌（4）」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（「禁忌（4）」の項参照）

----------警告及び使用上の注意----------

- 出血リスク：
  本剤は、致死的な出血に至る重篤な出血を引き起こすおそれがある。リバーロキサバンに対する中和剤が利用可能である。（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）
- 妊娠に関連する出血：
  出産時の出血及び急速遂娩をもたらすおそれがあるので、妊婦には慎重に投与すること。（「警告及び使用上の注意（5.7）」及び「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。
- 人工心臓弁置換術施行患者：
  本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.8）」の項参照）。
- 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査すべてが陽性の患者における血栓症のリスクの増加：本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.10）」の項参照）。

----------副作用----------

- 最も頻度の高い（頻度＞5%）副作用は出血である（「副作用（6.1）」の項参照）。
- 小児患者において最も頻度の高い（頻度＞10%）副作用は、出血、咳嗽、嘔吐、胃腸炎である（「副作用（6.1）」の項参照）。

副作用が疑われる場合の連絡先：
Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

----------相互作用----------

- チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.2、7.3）」の項参照）。
- 他の抗凝固剤：併用を避けること（「相互作用（7.4）」の項参照）。

----------特殊集団における使用----------

- 腎機能障害：投与を避けるか、用量調節を行うこと（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
- 肝機能障害：中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者、凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

「患者に提供する情報（17）」及び「Medication Guide」（省略）を参照すること。

改訂：2021 年 12 月

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加（B）脊髄/硬膜外血腫

1 効能又は効果
- 1.1 非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減
- 1.2 深部静脈血栓症（DVT）の治療
- 1.3 肺塞栓症（PE）の治療
- 1.4 深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減
- 1.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制
- 1.6 出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 1.7 冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減
- 1.8 末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減
- 1.9 小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減
- 1.10 Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

2 用法及び用量
- 2.1 成人において推奨する用法及び用量
- 2.2 小児において推奨する用法及び用量
- 2.3 他の抗凝固剤との切り替え
- 2.4 手術及びその他のインターベンション時における投与の中断
- 2.5 飲み忘れ
- 2.6 投与方法のオプション
- 2.7 Xarelto ドライシロップの使用方法

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
- 5.1 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
- 5.2 出血リスク
- 5.3 脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺
- 5.4 腎機能障害のある患者における使用
- 5.5 肝機能障害のある患者に対する使用
- 5.6 チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用
- 5.7 妊娠に関連する出血リスク
- 5.8 人工心臓弁置換術施行患者
- 5.9 血行動態が不安定な肺塞栓症（PE）患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者
- 5.10 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査がすべて陽性の患者における血栓症のリスク増加

6 副作用
- 6.1 臨床試験における使用経験
- 6.2 市販後における使用経験

7 相互作用
- 7.1 一般的な阻害及び誘導特性
- 7.2 チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤
- 7.3 CYP3A 及び輸送体たん白に対する誘導剤
- 7.4 抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

8 特殊集団における使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖能を有する女性及び男性
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学的効果
- 12.3 薬物動態
- 12.6 QT/QTc 延長

13 非臨床毒性
- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

14 臨床試験
- 14.1 NVAF における脳卒中の発症抑制
- 14.2 DVT 及び／又は PE の治療
- 14.3 DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減
- 14.4 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制
- 14.5 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 14.6 CAD 患者における主要な心血管イベントの発現リスクの低減
- 14.7 PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減
- 14.8 小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

14.9 Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防
16 供給製剤、保存及び取扱い上の注意
17 患者に提供する情報

処方者向け情報

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
（B）脊髄/硬膜外血腫

A. 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.3、2.4）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

B. 脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある。脊髄を介した処置を行う患者では、これらのリスクを考慮すること。これらの患者で脊髄又は硬膜外の血腫発現リスクを高める要因として、以下のものがある。

- 硬膜外留置カテーテルの使用
- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、抗血小板剤、他の抗凝固剤等、止血に影響を及ぼす薬剤の併用投与
- 血管損傷を伴う、あるいは頻回の脊椎・硬膜外穿刺の経験
- 脊椎手術又は脊柱変形の経験
- 本剤の投与と脳脊髄幹麻酔の実施時期について至適な間隔は明らかでない

（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

血栓症の発症抑制を目的とする抗凝固療法を実施中又は実施予定の患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

1　効能又は効果

1.1　非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減

本剤は「成人非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中又は全身性塞栓症発症リスクの低減」の効能又は効果を有する。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減効果に関して、十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合における本剤のワルファリンに対する相対的な有効性にかかわるデータは限られている（「臨床試験（14.1）」の項参照）。

1.2　深部静脈血栓症（DVT）の治療

本剤は「深部静脈血栓症（DVT）の治療」の効能又は効果を有する。

1.3　肺塞栓症（PE）の治療

本剤は「肺塞栓症（PE）の治療」の効能又は効果を有する。

1.4　深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減

本剤は「6 ヵ月間以上継続した初期治療完了後においても、深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症（PE）の再発リスクが継続する成人患者における DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減」の効能又は効果を有する。

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

本剤は「股関節置換術又は膝関節置換術施行成人患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制」の効能又は効果を有する。

1.6　出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

本剤は「急性内科疾患のために入院した患者で、中等度又は重度の活動性の制限があり、また静脈血栓塞栓症（VTE）に関する他の危険因子があることから、血栓塞栓性合併症のリスクがある一方で、出血リスクは高くない成人における入院中及び退院後の VTE 及び VTE 関連死の発症抑制」の効能又は効果を有する（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照。

1.7　冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

本剤は「CAD の成人患者における、アスピリンとの併用による主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発現リスクの低減」の効能及び効果を有する。

1.8　末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減

本剤は「PAD の成人患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における、アスピリンとの併用による主要な血栓性血管イベント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断）の発現リスクの低減」の効能及び効果を有する。

1.9　小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

本剤は、生後～18 歳未満で非経口抗凝固薬による初期治療を 5 日間以上受けた小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減の効能・効果を有する。

1.10 Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

本剤は、2 歳以上の小児で Fontan 手術後の先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防の効能・効果を有する。

2　用法及び用量

2.1　成人において推奨する用法及び用量

表 1　成人において推奨する用法及び用量

効能又は効果	腎機能*	用法及び用量	食事／タイミング†
非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中発症リスクの低減	CL_{CR} ＞50mL/min	20mg 1 日 1 回	夕食後投与
	CL_{CR} ≦50mL/min‡	15mg 1 日 1 回	夕食後投与
深部静脈血栓症（DVT）の治療及び／又は肺塞栓症（PE）の治療	CL_{CR} ≧15mL/min‡	15mg 1 日 2 回 21 日間投与後は、20mg 1 日 1 回に移行	毎日同時刻に食後投与
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）のリスクが継続する患者における再発リスクの低減	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回 6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制			
-股関節置換術施行患者§	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、35 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける。	
-膝関節置換術施行患者§	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、12 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、入院中及び退院後の投与、推奨投与期間は全体で 31～39 日間	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける。	

効能又は効果	腎機能*	用法及び用量	食事／タイミング†
CAD 患者における主要な心血管イベント（心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）のリスクの低減	CL_{CR} に基づく用量の調整は不要	2.5mg 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回と併用	食事の有無を問わない。
PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後の患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減	CL_{CR} に基づく用量の調整は不要	2.5mg 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回と併用 下肢血行再建術後に治療を開始する場合、止血を確認してから開始する。	食事の有無を問わない。

＊　＊ CL_{CR} は、実際の体重に基づいて計算する（「警告及び使用上の注意（5.4）」及び「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
†　臨床薬理（12.3）の項参照
‡　CL_{CR} 30mL/min 未満の患者については検討されていないが、本剤の投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～<50mL/min）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
§ 用法及び用量（2.4）の項参照

2.2　小児において推奨する用法及び用量

小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減

表 2　生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減に対する推奨用量

剤形	体重 (kg)	XARELTO 1mg＝懸濁したドライシロップ 1mL			
		1回あたり投与量 (mg)			1日用量‡ (mg)
		1日1回§	1日2回§	1日3回§	
ドライシロップ	2.6～2.9			0.8	2.4
	3～3.9			0.9	2.7
	4～4.9			1.4	4.2
	5～6.9			1.6	4.8
	7～7.9			1.8	5.4
	8～8.9			2.4	7.2
	9～9.9			2.8	8.4
	10～11.9			3.0	9.0
	12～29.9		5		10
ドライシロップ又は錠剤	30～49.9	15			15
	≧50	20			20

＊　本剤の投与は、非経口抗凝固薬による初期治療が 5 日間以上なされた後に開始すること。
†　生後 6 ヵ月未満の患者の場合、本剤の投与開始時において、以下の基準を満たすこと：
出生時在胎週数 37 週以上、経口栄養の期間が 10 日以上、体重 2.6kg 以上。

‡　投与量はすべて成人に 20mg を投与した場合と同じ曝露量が得られるように設定されたものであるため、経口栄養又は食事と共に投与すること。

§　1 日 1 回投与では約 24 時間おき、1 日 2 回投与では約 12 時間おき、1 日 3 回投与では約 8 時間おきに投与すること。

以下に該当する生後 6 ヵ月未満の患者集団における本剤の投与については検討しておらず正確に規定できないため、投与は推奨されない。

- 出生時の在胎週数 37 週未満
- 経口栄養の期間が 10 日未満
- 体重 2.6kg 未満

吸収を高めるため、経口栄養又は食事と共に投与すること。

特に 12kg 未満の小児患者では体重をモニタリングし、治療用量を維持できるよう投与量を定期的に見直すこと。

（2 歳未満のカテーテル関連血栓症の小児を除く）すべての小児患者： 本剤の投与を 3 ヵ月以上継続する。必要に応じて 12 ヵ月まで投与を継続することができるが、3 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

2 歳未満のカテーテル関連血栓症の小児患者： 本剤の投与を 1 ヵ月以上継続する。必要に応じて 3 ヵ月まで投与を継続することができるが、1 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防

表 3　Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防に対する推奨用量

剤形	体重	XARELTO 1mg＝懸濁したドライシロップ 1mL		
		1回あたり投与量 (mg)		1日用量* (mg)
		1日1回†	1日2回†	
ドライシロップ	7～7.9		1.1	2.2
	8～9.9		1.6	3.2
	10～11.9		1.7	3.4
	12～19.9		2	4
	20～29.9		2.5	5
	30～49.9	7.5		7.5
ドライシロップ又は錠剤	≧50	10		10

＊ 投与量はすべて成人に 10mg を投与した場合と同じ曝露量が得られるように設定されたものであるため、食事の有無に関わらず投与してよい。

† 1 日 1 回投与では約 24 時間おき、1 日 2 回投与では約 12 時間おきに投与すること。

小児患者における投与

食事の影響

小児の VTE 治療では、吸収を高めるため食事と共に投与すること。

Fontan 手術後の血栓予防に対する服用に際しては、食事の有無を問わない。

*嘔吐又は吐出：*投与 30 分以内に本剤を吐き出したり嘔吐した場合は、その回の量を追加服用させること。投与 30 分以上後に嘔吐した場合は、追加服用させず、次回の服用時刻に 1 回分を服用させること。患者が嘔吐や吐出を繰り返す場合、介護者は直ちに主治医に連絡すること。

*錠剤：*Xarelto 錠を分割して錠剤用量としないこと。

10mg、15mg、20mg 錠剤をそのまま服用することが困難な小児患者には、ドライシロップを懸濁して投与すること。小児における 2.5mg 錠の使用は推奨されない（「特殊集団における使用（8.4）」の項参照）。

腎機能障害の小児患者における使用

1 歳以上の患者

- 軽度の腎機能障害（eGFR：50～≦80mL/min/1.73 m^2）：用量調節は不要である
- 中等度又は高度の腎機能障害：（eGFR：＜50mL/min/1.73 m^2）：臨床データが限られているため、投与を避けること

同位体希釈質量分析（IDMS）で追跡可能な校正がされた酵素法で血清クレアチニン（SCr）を測定する場合、以下の修正された Schwartz の式で推算糸球体ろ過量（eGFR）を求める。
eGFR（Schwartz）= 0.413 *身長(cm) / SCr mg/dL

IDMS で追跡可能な校正がされていない通常法で SCr を測定する場合（従来の Jaffé 法など）、eGFR は以下の Schwartz の式から求める。

eGFR（mL/min/1.73 m^2）= k *身長(cm) / SCr mg/dL

k は比例定数：

k=0.55　1 歳～13 歳の小児

k=0.55　13 歳超～18 歳未満の女児

k=0.70　13 歳超～18 歳未満の男児

1歳未満の患者

血清クレアチニンにより腎機能を判定する。血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える 1 歳未満の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の使用は避けること。

表4　1歳未満の小児における血清クレアチニン基準値

年齢	97.5パーセンタイル血清クレアチニン値 (mg/dL)	97.5パーセンタイルレアチニン値 (μmol/L)
2週	0.52	46
3週	0.46	41
4週	0.42	37
2ヵ月	0.37	33
3ヵ月	0.34	30
4～6ヵ月	0.34	30
7～9ヵ月	0.34	30
10～12ヵ月	0.36	32

2.3　他の抗凝固剤との切り替え

ワルファリンからの切り替え

ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が成人患者で 3.0、小児患者で 2.5 を下回ることを確認した後に、直ちに本剤の投与を開始し、抗凝固療法が適切に継続されるようにすること。

ワルファリンへの切り替え

・　成人

本剤からワルファリンへの切り替えの指標となる臨床試験のデータはない。本剤はPT-INRに影響を及ぼすので、ワルファリンと本剤の併用期間中は、適切なワルファリンの用量を決定する上でPT-INRは有用な指標とならないおそれがある。本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に非経口の抗凝固剤をワルファリンと併用する方法がある。

・　小児

本剤からワルファリンに切り替える場合、十分な抗凝固作用が維持されるよう、ワルファリンの初回投与から少なくとも 2 日間は本剤投与を継続すること。本剤とワルファリンを 2 日間併用した後、次の本剤投与予定時間より前に INR を測定し、INR が 2.0 以上になるまで本剤とワルファリンの併用投与を継続することが推奨される。

本剤の投与終了後は、本剤の最終投与から 24 時間経過した後であれば、PT-INR の値を信頼してよい。

ワルファリン以外の抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を受けており、作用の発現が速やかな抗凝固剤に切り替える成人及び小児患者には、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に他の抗凝固剤の初回投与（経口又は非経口投与）を行うこと（「相互作用（7.4）」の項参照）。

ワルファリン以外の抗凝固剤からの切り替え

ワルファリン以外の抗凝固剤（低分子量ヘパリン製剤、ワルファリン以外の経口抗凝固剤等）の投与を受けている成人及び小児患者には、次回の夕刻投与が予定された時間の 0～2 時間前に本剤の投与を開始し、それら薬剤の投与を中止すること。未分画ヘパリンの持続静注を受けている患者には、持続静注の中止後より、本剤の投与を開始すること。

2.4　手術及びその他のインターベンション時における投与の中断

手術及びその他の処置に伴う出血リスクを低減するために、本剤の投与を中止しなければならない場合には、出血リスクを低減するために、遅くとも処置の開始 24 時間前までに本剤の投与を中止すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。本剤の最終投与後 24 時間経過するまで処置を遅らせることについて判断する際には、手術の緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、本剤の治療効果の発現が速やかであることに留意した上で、手術やその他の処置後、出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。手術中又は術後に本剤の経口投与が困難な場合は、非経口抗凝固剤の投与を考慮すること。

2.5　飲み忘れ

成人

- 2.5mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、次の投与時間に 1 回分の推奨用量の 2.5mg を服用させること。
- 15mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：1 日あたり 30mg の用量を維持できるように、直ちに本剤を服用させること。一度に 15mg 錠を 2 錠服用させてもよい。
- 20mg、15mg 又は 10mg 1 日 1 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に直ちに服用させること。飲み忘れの場合であっても、同日中に 2 回分を服用させないこと。

小児

・ 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 回投与時に朝の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、夕方に 2 回分を服用させてもよい。夕方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。

2.6 投与方法のオプション

錠剤をそのまま嚥下できない成人患者には、使用直前に本剤（全含量）を粉砕し、アップルソースと混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること。本剤 2.5mg 又は 10mg 錠については、服用に際して、食事の有無を問わない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による本剤（錠剤）の投与：粉砕した本剤（全含量）を 50mL の水に懸濁し、NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。本剤の吸収は、薬剤が放出される部位に依存し、胃より遠位側で投与した場合は吸収量が減り、曝露量が低下することがあるので、そのような投与は控えること。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと。本剤 2.5mg 又は 10mg 錠の投与後には、経腸栄養を行う必要はない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

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

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による本剤（Xarelto ドライシロップ）の投与：本剤（Xarelto ドライシロップ）は NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。投与後は水でチューブを洗浄する。

小児患者における VTE の治療又は再発リスクの低減では、吸収を高めるために投与後に直ちに経腸栄養を行うこと。Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防については、投与後に経腸栄養を行う必要はない。

In vitro 適合性試験において、本剤の懸濁液は PVC、ポリウレタン、シリコン NG チューブを通じて投与できることが示された。

2.7 Xarelto ドライシロップの使用方法

本剤は香料（Flavor sweet and creamy）を含有しているので、香料を加えないこと。

調剤前の懸濁

- すべての顆粒がスムーズに流れるまで、ボトルを軽くたたく。
- 懸濁用精製水 150mL を加える。
- 60 秒間振る。全ての顆粒が湿潤し、懸濁液が均一であることを確認する。
- ボトルの口にアダプターを押し込み、ボトルにキャップをする。
- 懸濁液は 60 日以内に使用する。
- ボトルとカートンに「廃棄」の日付を記入する。

調剤方法

- 元のボトルで調剤する。
- ボトルを真っ直ぐに立て、元のカートンに同梱されているシリンジで調剤する。

溶解後の懸濁液は 20℃～25℃（68℉～77℉）の室温で保管する。15℃～30℃（59℉～86℉）の範囲における逸脱は許容される。凍結しないこと。

薬剤師は、適切な使用について介護者に助言することが望ましい。患者本人又は介護者に「患者向けガイド（Medication Guide）」及び「使用上の注意（Instructions for Use）」を確認するよう指導すること。

3　剤型及び含量

- Xarelto®2.5mg 錠は円形、淡黄色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「2.5」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®20mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。
- ドライシロップ：白色～オフホワイトの顆粒。溶解後、香料を含有する濃度 1mg/mL の白色～オフホワイトの不透明な液体が得られる。

4　禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症（アナフィラキシー反応等）の既往歴のある患者（「副作用（6.2）」の項参照）

5　警告及び使用上の注意

5.1　本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

適切な他の抗凝固療法が行われない場合は、本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤からワルファリンへの切り替え時に脳卒中発現率の増加が認められた。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.3、2.4）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

5.2　出血リスク

本剤は出血の危険性を増大させ、致死的な出血に至る重篤な出血を生じるおそれがある。出血の危険性が増大している患者に本剤を投与する場合、出血リスクと血栓性イベントの発現リスクを評価すること。

失血の徴候又は症状が認められた場合には、速やかに評価し、血液交換の必要性を考慮すること。病理学的要因を伴う出血が認められた患者に対しては、本剤の投与を中止すること。20～45 歳の健康成人における本剤の消失半減期は 5～9 時間である。

止血に影響を及ぼす薬剤（アスピリン、$P2Y_{12}$受容体阻害型の抗血小板剤、抗血小板剤 2 剤併用療法、他の抗血栓剤、線溶療法、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）（「相互作用（7.4）」の項参照）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤等）との併用により、出血の危険性が増大する。

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが既知である薬剤との併用により、リバーロキサバンの曝露量が増加し、出血の危険性が増大する（「相互作用（7.2）」の項参照）。

出血リスクの高い急性内科疾患患者における出血リスク

急性内科疾患患者において、初発の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制を目的として、本剤を使用する場合、以下の患者では、出血リスクが増大する。気管支拡張症及び肺空洞形成の既往歴、又は肺出血、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、過去 3 ヵ月間の活動性胃十二指腸潰瘍、過去 3 ヵ月間の出血の既往歴、又は抗血小板薬 2 剤併用療法の患者である。出血のリスクの高いこれらの急性内科疾患入院患者においては、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制のために、本剤を使用しないこと。

抗凝固作用の中和

リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）、活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）、又は組換え第Ⅶa 因子（rFⅦa）等の凝血促進作用のある拮抗剤の投与を考慮してもよいが、臨床試験での有効性及び安全性の評価は行われていない。リバーロキサバンの抗凝固作用を、凝固検査（PT、PT-INR 又は aPTT）又は抗第 Xa 因子（FXa）活性を用いてモニタリングすることは推奨されない。

5.3　脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎/硬膜外麻酔）又は脊椎穿刺を行う場合、脊髄/硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある（「警告（Boxed Warning）」の項参照）。

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

硬膜外留置又は髄腔内カテーテルは、本剤の最終投与後少なくとも半減期の 2 倍の時間が経過するまで（すなわち、20～45 歳の若年層患者では 18 時間、60～76 歳の高齢患者では 26 時間）は抜去しないこと（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 6 時間以上経過した後に行うこと。穿刺により血管損傷が認められた場合には、本剤の投与を 24 時間遅らせること。

脊椎/硬膜外麻酔あるいは鎮痛療法又は腰椎穿刺の実施下で抗凝固療法を行う場合は、正中背部痛、感覚・運動障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感等）、腸又は膀胱の機能障害等、神経学的障害の徴候及び症状の有無について観察を頻回に行うこと。これらの徴候又は症状が認められた場合には、速やかに医師に連絡するように指導すること。脊髄血腫を疑う徴候又は症状が認められた場合には、速やかに診断を行い、脊髄減圧術の考慮を含む処置を行うこと。なお、脊髄減圧術を行っても、神経学的後遺症が抑制又は緩和されないことがある。

5.4　腎機能障害のある患者における使用

非弁膜症性心房細動

臨床症状に応じて、定期的に腎機能を検査し、治療方法の調整を行うこと。すなわち、腎機能の低下が起こりやすいとみられる状況では、検査をより頻回に行うこと（「用法及び用量

（2.1）」の項参照）。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与量の調整又は中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発リスクの低減

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}） 30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

小児患者

中等度又は重度の腎機能障害（eGFR <50 mL/min/1.73 m^2）を有する 1 歳以上の小児患者における臨床データは限られているため、本剤の投与は避けること。

血漿クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを上回る 1 歳未満の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の投与は避けること（「用法及び用量（2.2）」及び「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

5.5　肝機能障害のある患者に対する使用

重度の肝機能障害のある成人患者における本剤の臨床データはない。

中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者、及び凝固障害を伴う肝疾患の患者では、本剤の曝露量が増加し、出血リスクが増大するおそれがあるので、本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

肝機能障害を有する小児患者における本剤の臨床データはない。

5.6　チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.2）」の項参照）。

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.3）」の項参照）。

5.7　妊娠に関連する出血リスク

妊娠中の女性には、治療上の有益性が母体及び胎児に対して懸念される危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与すること。妊娠中の女性に対する本剤の投与についての検討は行われていない。本剤の抗凝固作用を標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。失血の徴候及び症状（ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の低下、血圧の低下、胎児ジストレス等）が認められた場合には、速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。

5.8　人工心臓弁置換術施行患者

GALILEO 試験において、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）施行患者では、抗血小板治療群の患者と比べて本剤群に割付けられた患者で死亡率及び出血率が高かったため、本剤の使用は推奨されない。その他の人工心臓弁置換術又は心臓弁術施行患者において本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、人工心臓弁置換術における本剤の使用は推奨されない。

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

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

5.10 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査がすべて陽性の患者における血栓症のリスク増加

抗リン脂質抗体症候群（APS）の 3 つの検査すべてが陽性の患者においては、本剤を含む直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の使用は推奨されない。APS 患者〔特に以下のすべてが陽性の患者（ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン、及び抗β2 グリコプロテイン I 抗体）〕で DOAC の治療を受けている患者では、ビタミン K 拮抗薬の治療と比較して、血栓性イベントの再発率が増加していた。

6　副作用

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

- 非弁膜症性心房細動患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加（「警告（Boxed Warning）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）
- 出血リスク（「警告及び使用上の注意（5.2、5.4、5.5、5.6、5.7）」の項参照）
- 脊髄/硬膜外血腫（「警告（Boxed Warning）」及び「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

既承認の効能又は効果に関する臨床開発において、34,947 例の成人被験者が本剤の投与を受けた。

出血

本剤の使用に伴い最も多く認められる副作用は、出血性合併症であった（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

NVAF

ROCKET AF 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 4.3%、ワルファリン群で 3.1%であった。治験薬投与の中止に至った非出血性有害事象の発現頻度は両群で同様であった。

表 5 に、ROCKET AF 試験における出血事象の発現例数を、出血事象カテゴリーごとに示す。

表 5　ROCKET AF 試験における出血事象〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕*

出血カテゴリー	Xarelto N=7,111 n（%/年）	ワルファリン N=7,125 n（%/年）	Xarelto vs ワルファリンの HR (95%CI)
重大な出血事象 †	395（3.6）	386（3.5）	1.04（0.90～1.20）
頭蓋内出血（ICH）‡	55（0.5）	84（0.7）	0.67（0.47～0.93）
出血性脳卒中§	36（0.3）	58（0.5）	0.63（0.42～0.96）
その他 ICH	19（0.2）	26（0.2）	0.74（0.41～1.34）
消化管（GI）出血¶	221（2.0）	140（1.2）	1.61（1.30～1.99）
致死的出血#	27（0.2）	55（0.5）	0.50（0.31～0.79）
頭蓋内出血（ICH）	24（0.2）	42（0.4）	0.58（0.35～0.96）
頭蓋内出血以外	3（0.0）	13（0.1）	0.23（0.07～0.82）

HR：ハザード比、CI：信頼区間、CRNM：重大ではないが臨床的に問題となる事象

＊　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）の事象である。

†「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

‡「頭蓋内出血」には、脳実質内出血、脳室内出血、硬膜下出血、くも膜下出血、硬膜外出血が含まれる。

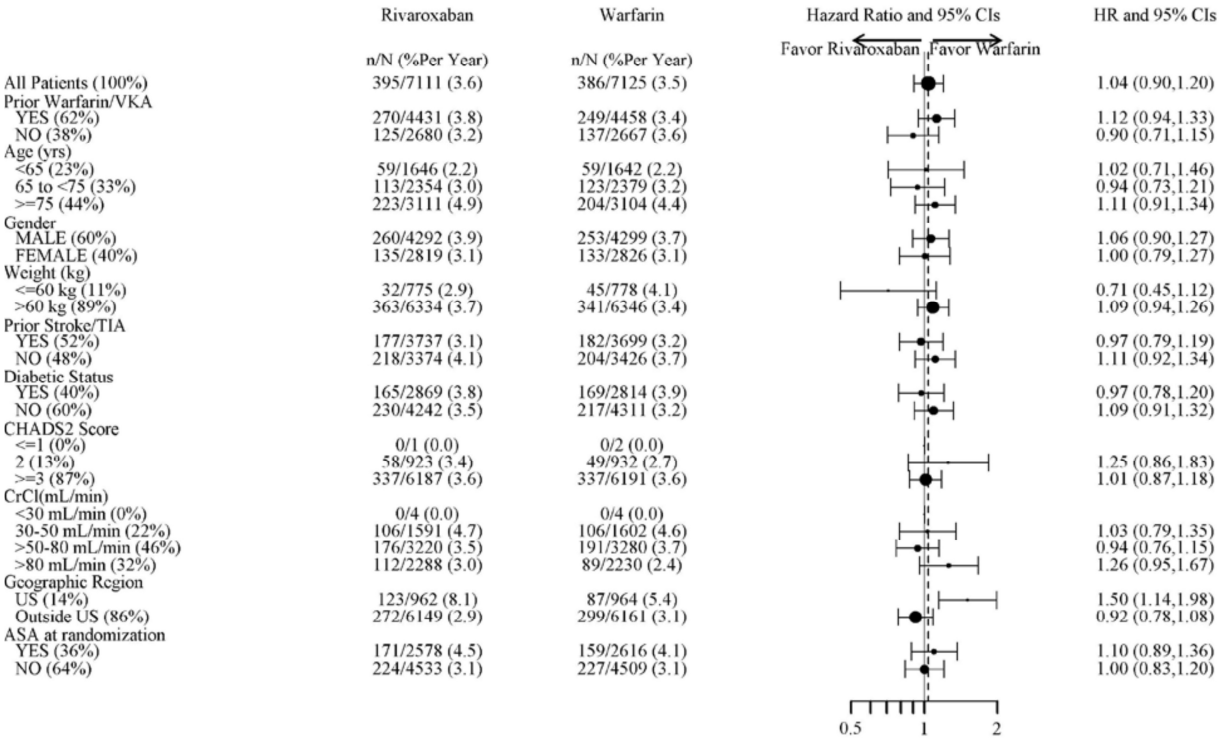
§ 本表においては、「出血性脳卒中」とは治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）に発現した非損傷性の脳実質内又は脳室内の血腫と定義される。

¶「消化管出血」には、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸出血が含まれる。

#「致死的出血」は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

図 1 に主要な部分集団における「重大な出血事象」の発現リスクを示す。

図 1　ROCKET AF 試験におけるベースライン特性別にみた重大な出血事象の発現リスク〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕



注）事前に規定したベースライン特性別に部分集団解析の結果を示した（“Diabetic status”は事前に規定した特性ではないが、$CHADS_2$ スコアにおける一つの基準である）。95%信頼区間は、多重性を考慮したものでなく、他の要因調整後における特定の要因が及ぼす影響を反映するものでもない。部分集団間における均一性・不均一性について、解釈は控えめに行うべきである。

DVT 及び／又は PE の治療

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおいて、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 1.7%、エノキサパリン/ビタミン K 拮抗剤（VKA）群で 1.5%であった。平均投与期間は、本剤群で 208 日、エノキサパリン/VKA 群で 204 日であった。

表 6 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける重大な出血事象の発現例数を示す。

表 6　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける出血事象*

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

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

†　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における投与スケジュール：
本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5（範囲：2.0～3.0）として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

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

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

DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減

EINSTEIN CHOICE 試験

EINSTEIN CHOICE 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤 10mg 群で 1%、本剤 20mg 群で 2%、アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg 群で 1%であった。平均投与期間は、本剤 10mg 群の被験者で 293 日、アスピリン 100mg 群の被験者で 286 日であった。

表 7 に、EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象の発現例数を示す。

表 7　EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto 10 mg † N=1,127 n（%）	アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg † N=1,131 n（%）
重大な出血事象	5（0.4）	3（0.3）
致死的出血	0	1（<0.1）
重要な臓器の非致死的出血	2（0.2）	1（<0.1）
重要な臓器以外の非致死的出血‡	3（0.3）	1（<0.1）
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象§	22（2.0）	20（1.8）
全出血事象	151（13.4）	138（12.2）

＊　治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。

†　投与スケジュール：本剤 10 mg 1 日 1 回投与又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与のいずれか。

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

§「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

EINSTEIN CHOICE 試験において、本剤 10mg 群及びアスピリン 100mg 群と比較して、本剤 20mg 群では、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を含む出血事象の増加が見られた。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用は本剤群の 3.7%の被験者に認められた。

表 8 に、RECORD 試験における「重大な出血事象」及び全出血事象の発現例数を示す。

表 8　股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における出血事象*（RECORD 1～RECORD 3）

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン†
被験者全体	N=4,487 n（%）	N=4,524 n（%）
重大な出血事象	14（0.3）	9（0.2）
致死的出血	1（＜0.1）	0
重要な臓器の出血	2（＜0.1）	3（0.1）
再手術を要した出血	7（0.2）	5（0.1）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	4（0.1）	1（＜0.1）
全出血事象‡	261（5.8）	251（5.6）
股関節置換術施行患者	N=3,281 n（%）	N=3,298 n（%）
重大な出血事象	7（0.2）	3（0.1）

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン†
致死的出血	1（＜0.1）	0
重要な臓器の出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）
再手術を要した出血	2（0.1）	1（＜0.1）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	3（0.1）	1（＜0.1）
全出血事象 ‡	201（6.1）	191（5.8）
膝関節置換術施行患者	**N=1,206 n（%）**	**N=1,226 n（%）**
重大な出血事象	7（0.6）	6（0.5）
致死的出血	0	0
重要な臓器の出血	1（0.1）	2（0.2）
再手術を要した出血	5（0.4）	4（0.3）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	1（0.1）	0
全出血事象 ‡	60（5.0）	60（4.9）

* 二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。

† RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法及び用量は 40mg 1 日 1 回投与。

‡ 「重大な出血事象」が含まれる。

本剤投与後に発現した重大な出血性合併症の 60%以上は、術後 1 週目に発現した事象であった。

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

MAGELLAN 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、肺出血及び気管支拡張症を伴う肺出血が認められた。気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、抗血小板薬 2 剤併用療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間における出血の経験のいずれかを有する被験者では、エノキサパリン-プラセボ群と比較して、本剤群で出血が多く認められた。これらの症例を集計から除外した上で、全 MAGELLAN 試験データを示した（表 9）。治験薬投与中止に至った出血事象の発現率は、本剤群で 2.5%、エノキサパリン／プラセボ群で 1.4%であった。

表 9 に MAGELLAN 試験における各「出血事象」の発現例数を示す。

表 9　MAGELLAN 試験*における「出血事象」-安全性解析対象集団〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕

MAGELLAN 試験¶ 評価項目	Xarelto 10mg N=3,218 n(%)	エノキサパリン 40mg／プラセボ N=3,229 n(%)
重大な出血事象‡†	22（0.7%）	15（0.5%）
重要臓器の出血	7（0.2%）	4（0.1%）
致死的出血§	3（＜0.1%）	1（＜0.1%）
臨床的に関連のある重大な出血でない事象	93（2.9%）	34（1.1%）

＊　出血のリスクの高い患者（気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血のいずれかを有するもの）は集計から除外した。

†　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計するが、同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

‡　「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビンの低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

§　致死的出血は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

¶　患者は、本剤又は同プラセボのいずれかを 35±4 日間を入院中から退院後も継続して 1 日 1 回投与されるとともに、エノキサパリン又は同プラセボを 10±4 日間、院内で 1 日 1 回投与された。

CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

COMPASS 試験全体において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現率は、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群（いずれの群においても、すべての患者に対して基礎治療としてアスピリン 100mg 1 日 1 回を併用投与）でそれぞれ 2.7%、1.2%であった。COMPASS 試験において、重要な出血事象の発現割合は CAD 患者と PAD 患者で同様であった。

表 10 に、COMPASS 試験における各種の「重大な出血事象」の発現例数を示す。

表 10　COMPASS 試験における「重大な出血事象」〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕*

出血カテゴリー	Xarelto† N=9,134 N（%／年）	プラセボ† N=9,107 N（%／年）	Xarelto vs プラセボ HR（95%CI）
修正 ISTH 出血基準による重大な出血‡	263（1.6）	144（0.9）	1.8（1.5, 2.3）
- 致死的出血	12（<0.1）	8（<0.1）	1.5（0.6, 3.7）
頭蓋内出血（ICH）	6（<0.1）	3（<0.1）	2.0（0.5, 8.0）
頭蓋内出血以外	6（<0.1）	5（<0.1）	1.2（0.4, 4.0）
-重要な臓器（非致死的）の症候性出血	58（0.3）	43（0.3）	1.4（0.9, 2.0）
- ICH（致死的及び非致死的）	23（0.1）	21（0.1）	1.1（0.6, 2.0）
出血性脳卒中	18（0.1）	13（<0.1）	1.4（0.7, 2.8）
その他	6（<0.1）	9（<0.1）	0.7（0.2, 1.9）
- 再手術を要した手術部位の出血（非致死的、重要な臓器以外）	7（<0.1）	6（<0.1）	1.2（0.4, 3.5）
- 入院を要した出血（非致死的、重要な臓器以外、再手術不要）	188（1.1）	91（0.5）	2.1（1.6, 2.7）
重要な消化官出血（GI）	117（0.7）	49（0.3）	2.4（1.7, 3.4）

＊　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。COMPASS 試験の安全性解析対象集団における治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

† 投与スケジュール：本剤 2.5mg 1 日 2 回又はプラセボ投与のいずれか。すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用投与。

‡ 1）致死的出血、2）関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、脊腔内、頭蓋内、眼内、呼吸器、心膜、肝臓、膵臓、後腹膜、副腎又は腎臓などの重要な領域又は臓器の症候性出血、3）再手術を必要とする手術部位における出血、4）入院が必要な出血のいずれかと定義される。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ISTH：国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Hemostasis）

PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後の患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減

本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群（いずれの群においても、基礎治療としてアスピリン 100mg 1 日 1 回を併用投与）において出血事象により治験薬投与の中止に至った副作用の発現割合は、VOYAGER 試験ではそれぞれ 4.1%、1.6%、COMPASS 試験ではそれぞれ 2.7%、1.3%であった。

表 11 に、VOYAGER 試験における各種の TIMI 分類の「大出血」の発現例数を示す。出血が最も高頻度に発現する部位は消化管であった。

表 11　VOYAGER 試験における「重大な出血事象」〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕*

	Xarelto† N=3,256		プラセボ† N=3,248		Xarelto vs プラセボ HR (95%CI)
出血カテゴリー	n (%)	発現率 (%／年)	n (%)	発現率 (%／年)	
TIMI 分類の「大出血」 (CABG／非 CABG)	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.4 (1.0, 2.1)
致死的出血	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.0 (0.3, 3.2)
頭蓋内出血	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.8 (0.4, 1.6)
5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下を伴う臨床的に明らかな出血の徴候	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.9 (1.2, 3.2)

*「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。

† 投与スケジュール：本剤 2.5mg 1 日 2 回又はプラセボ投与のいずれか。すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用投与。

CABG：冠動脈バイパス術、CI：信頼区間、HR：ハザード比、TIMI：Thrombolysis in Myocardial Infarction Bleeding Criteria

その他の副作用

表 12 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 12　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類		
EINSTEIN-DVT 試験	**Xarelto 20mg N=1,718 n（%）**	**エノキサパリン/VKA N=1,711 n（%）**
胃腸障害		
腹部痛	46（2.7）	25（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	24（1.4）	15（0.9）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	50（2.9）	31（1.8）
筋痙縮	23（1.3）	13（0.8）
神経系障害		
浮動性めまい	38（2.2）	22（1.3）
精神障害		
不安	24（1.4）	11（0.6）
うつ病	20（1.2）	10（0.6）
不眠症	28（1.6）	18（1.1）
EINSTEIN-PE 試験	**Xarelto 20mg N=2,412 n（%）**	**エノキサパリン/VKA N=2,405 n（%）**
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	53（2.2）	27（1.1）

*　本剤群の対照薬群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。

表 13 に、RECORD 1～RECORD 3 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 13　RECORD 1～RECORD 3 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類	Xarelto 10mg N=4,487 n（%）	エノキサパリン† N=4,524 n（%）
傷害、中毒および処置合併症		
創部分泌	125（2.8）	89（2.0）
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	74（1.7）	55（1.2）
筋痙縮	52（1.2）	32（0.7）
神経系障害		
失神	55（1.2）	32（0.7）
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	96（2.1）	79（1.8）
水疱	63（1.4）	40（0.9）

＊　二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した副作用。

†　RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法・用量は 40mg 1 日 1 回投与。

<u>小児患者</u>

小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

安全性評価は、生後～18 歳未満の患者 491 例を対象とした第Ⅲ相試験（EINSTEIN Junior 試験）のデータに基づく。患者は、体重で調整した用量の本剤又は対照薬（〔低分子量ヘパリン（LMWH）、未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス（FPX）又はビタミン K 拮抗薬（VKA）〕のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。

出血性イベントにより投与中止に至った患者は、本剤群で 6 例(1.8%)、対照薬群で 3 例(1.9%)であった。

EINSTEIN Junior 試験における出血性イベントの発現例数を表 14 に示す。初潮後の 12 歳から 18 歳未満の女性患者において、本剤群の 23 例（27%）、対照薬群の 5 例（10%）で月経過多の発現が認められた。

表 14　EINSTEIN Junior 試験における出血事象－安全性解析集団－主要投与期間*

パラメータ	Xarelto† N=329 n（%）	対照薬群‡ N=162 n（%）
重大な出血事象§	0	2（1.2）
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象¶	10（3.0）	1（0.6）
軽微な出血	113（34.3）	44（27.2）
全出血事象	119（36.2）	45（27.8）

*　無作為割り付けから、投与後 3 ヵ月〔2 歳未満の中心静脈カテーテル関連 VTE（CVC-VTE）患者では 1 ヵ月〕までに発現した出血血事。同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。
†　投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量を投与。本剤群又は対照薬群に 2：1 の割合で無作為割付けする。
‡　低分子量ヘパリン（LMWH）、未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス（FPX）又はビタミン K 拮抗薬（VKA）を投与
§　「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器における出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。
¶　「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

表 15 に本剤群で≧5%に認められた非出血性副作用を示す。

表 15　EINSTEIN Junior 試験の本剤群で≧5%に認められたその他の副作用

副作用	Xarelto N=329 n（%）	対照薬群 N=162 n（%）
四肢痛	23（7）	7（4.3）
疲労†	23（7）	7（4.3）

*　本剤群の対照薬群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。
†　無力症/疲労

本剤群で認められた臨床的に問題となる副作用は嘔吐（本剤群 10.6%、対照薬群 8%）であった。

Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

血栓予防のためにフォンタン手術後に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 98 例の小児 CHD 患者における本剤の安全性及び有効性を評価した UNIVERSE 試験のパート B に基づくデータを以下に示す。パート B の患者は、体重で調整した用量の本剤又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。

出血事象により治験薬投与中止に至った患者は、本剤群では 1 例（1.6%）、アスピリン群では認められなかった。

表 16 に UNIVERSE 試験において出血事象が認められた症例数を示す。

表 16　UNIVERSE 試験における出血事象－安全性解析集団〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕

パラメータ	Xarelto* N=64 n（%）	アスピリン* N=34 n（%）
重大な出血事象†	1（1.6）	0
輸血が必要な鼻出血	1（1.6）	0
重大ではないが臨床的に問題となる（CRNM）出血事象§	4（6.3）	3（8.8）
軽微な出血	21（32.8）	12（35.3）
全出血事象	23（35.9）	14（41.2）

＊　投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量又はアスピリン（約 5 mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1（本剤：アスピリン）の割合で割付ける。

†　「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器における出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

§　「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

表 17 に本剤群で≧5%に認められた非出血性副作用を示す。

表 17: UNIVERSE 試験（Part B）の本剤群で≧5%に認められたその他の副作用*

副作用	Xarelto N=64 n（%）	アスピリン N=34 n（%）
咳嗽	10 (15.6)	3 (8.8)
嘔吐	9 (14.1)	3 (8.8)
胃腸炎†	8 (12.5)	1 (2.9)
発疹†	6 (9.4)	2 (5.9)

* 本剤群のアスピリン群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用

† 以下の副作用については、複数の用語を含む：

胃腸炎:胃腸炎、ウイルス性胃腸炎

発疹:発疹、斑状丘疹状皮疹、ウイルス性発疹

6.2　市販後における使用経験

以下の副作用が、本剤の市販後に報告されている。

これらの副作用は、対象患者集団の規模が不明である自発報告に基づくため、発現頻度の推定、及び薬剤曝露との因果関係の評価ができないことがある。

血液およびリンパ系障害：	顆粒球減少症、血小板減少症
肝胆道系障害：	黄疸、胆汁うっ滞、（肝細胞障害を含む）肝炎
免疫系障害：	過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管性浮腫
神経系障害：	不全片麻痺
皮膚および皮下組織障害：	スティーヴンス・ジョンソン症候群、好酸球増加と全身症

状を伴う薬物反応（DRESS）

7　相互作用

7.1　一般的な阻害及び誘導特性

リバーロキサバンは、CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp 及び ATP 結合カセット G2（ABCG2）トランスポーターの基質であり、CYP3A を強力に阻害し P-gp も阻害する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を増加させ、出血リスクを増大させるおそれがある。CYP3A を強力に誘導し P-gp も誘導する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を減少させ、血栓性イベントのリスクを増大させるおそれがある。

7.2　チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤

CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤との相互作用

P-gp を阻害し、CYP3A を強力に阻害することが既知である薬剤（ケトコナゾール、リトナビル等）と本剤の併用投与を避ける（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

クラリスロマイシンは、CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤であるが、薬物動態データによれば、曝露量の変化は出血リスクに影響を与えないことが示唆されているため、本剤との併用については、注意は不要である。（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

腎機能障害患者における P-gp 及び中等度 CYP3A の両者に対する阻害剤との相互作用

P-gp 及び中等度な CYP3A の両者に対する阻害剤（エリスロマイシン等）を併用投与されている CL_{CR} が 15～80 mL/min 未満である被験者には、潜在的有益性が潜在的危険性上回ると判断される場合以外は、本剤を使用すべきでない。（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

7.3　CYP3A 及び輸送体たん白に対する誘導剤

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、St. John's Wort 等）との併用を避けること（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）の項参照）。

7.4　抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

エノキサパリン、ワルファリン、アスピリン、クロピドグレル、及び慢性 NSAID と本剤を併用投与した際、出血リスクが増大するおそれがある（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

本剤と他の抗凝固剤との併用は、出血リスクが増大するので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外では、避けること。アスピリン、NSAIDs 又は他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用時において、失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

8　特殊集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

妊娠中の女性における本剤に関するデータは限られており、薬剤と関連した有害事象の発生リスクについての情報は不十分である。妊娠関連の出血、及び／又は緊急出産の可能性があるため、妊娠中の患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与すること。本剤の抗凝固作用は、標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。妊娠中の女性に本剤を処方する場合は、妊婦に対する本剤の有益性及び危険性、並びに胎児に対する潜在的な危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.2、5.7）」の項参照）。

妊娠中の有害事象は、妊婦の健康状態や薬剤の使用に関係なく発生する。主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクは不明である。米国における一般的な集団では、臨床的に確認された妊娠女性における主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクはそれぞれ、2～4%及び 15～20%と推定される。

臨床的考察事項

疾患に関連した母体、及び／又は胚・胎児のリスク

妊娠は静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子であり、VTE のリスクは遺伝性又は後天性の血栓形成傾向を有する女性において増加する。血栓塞栓性疾患を有する妊婦では、子癇前症を含む妊娠合併症のリスクが増大する。母体の血栓塞栓性疾患は、子宮内での成長抑制、胎盤剥離、早期及び晩期妊娠喪失のリスクを増大させる。

胚・胎児／新生児の有害反応

第 Xa 因子阻害薬の薬理活性、及び胎盤通過の可能性のため、胚・胎児及び／又は新生児のどの部位でも出血が発生しうる。

分娩又は出産

妊婦に限らず、抗凝固剤が投与されているすべての患者で出血の危険性があり、分娩又は出産時にその危険性は増加するおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）。この状況下において本剤の使用を検討する場合は、出血リスクと血栓性イベントのリスクが見合っているべきである。

データ

ヒトにおけるデータ

妊娠中の女性に対する本剤の使用は、管理された適切な臨床試験において検討されておらず、妊娠中の女性に対する用法及び用量は確立されていない。市販後の経験において、リバーロキサバンに関連した主要な先天性欠損症又は流産のリスクを判断するには不十分である。*In vitro* の胎盤灌流モデルにおいて、非たん白結合型のリバーロキサバンは速やかにヒトの胎盤を通過した。

動物におけるデータ

動物試験において、リバーロキサバンの胎盤通過性が示されている。胎児の器官形成期にある妊娠ウサギに対して、リバーロキサバンを 10mg/kg 以上の用量で経口投与した場合に、胎児毒性（胚吸収増加、生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量（AUC）で比べた場合、本剤の臨床使用時（最高推奨用量の 20mg/日経口投与時）のおよそ 4 倍に相当する。胎児の器官形成期にある妊娠ラットに対してリバーロキサバンを 120mg/kg の用量で経口投与した場合に胎児体重の減少が認められているが、この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量で比べた場合、臨床使用時のおよそ 14 倍に相当する。ラットでは、リバーロキサバンを 40mg/kg の用量（非たん白結合型のリバーロキサバンの最大曝露量で比べた場合、臨床使用で 20mg/日経口投与時のおよそ 6 倍に相当）で投与した場合に、周産期にある母動物の出血、母動物及び胎児の死亡が認められている。

8.2 授乳婦

リスクの概要

リバーロキサバンは乳汁中への移行が報告されている。授乳中の子供又は授乳量に対するリバーロキサバンの影響を見極めるにはデータが不十分である。リバーロキサバン及び／又はその代謝物は、ラットの乳汁中に移行することが報告されている。本剤に対する母親の臨床的必要性、並びに本剤又は母体の健康状態による授乳中の乳児に起こりうる副作用を踏まえて、授乳による発達上及び健康上の有益性を考慮すべきである（データ参照）。

データ

動物データ

分娩後 8～10 日の授乳ラットに 3mg/kg の放射性[^{14}C]リバーロキサバンを単回経口投与した場合に、投与後 32 時間までに採取した乳汁サンプル中に総放射能濃度が認められた。投与後 32 時間以内に乳汁中に排泄された放射能の推定量は、母体投与量の 2.1%であった。

8.3　生殖能を有する女性及び男性

生殖能を有する女性が抗凝固療法を必要とする場合は、妊娠計画について医師と相談すること。

生殖能を有する女性及び異常な子宮出血のある女性においては、本剤を含む経口抗凝固剤により認められる、婦人科外科的介入を必要とする可能性のある臨床的に重大な子宮出血のリスクを検討すること。

8.4　小児

生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減に対する本剤の安全性及び有効性は確立されている。これらの年齢層における本剤の使用は、生後～18 歳未満の小児患者 500 例を対象とした多施設共同、前向き、非盲検、実薬対照、無作為化試験から得られた追加の薬物動態、安全性及び有効性データに加え、適切に管理された本剤の成人臨床試験で得られたエビデンスからも裏付けられている。出生時の在胎週数 37 週未満、経口栄養の期間が 10 日未満、体重 2.6kg 未満の 6 ヵ月未満の小児における検討は行われていないため、用量の設定及び推奨はできなかった〔「用法及び用量（2.2）」、「副作用（6.1）」、「臨床薬理（12.3）、「臨床試験（14.7）」の項参照〕。

これらの年齢層における本剤の使用は、小児患者 112 例を対象に安全性及び有効性を評価した多施設共同、前向き、非盲検、実薬対照試験のデータ及び Fontan 手術施行後の単心室症を有する 12 歳の小児における血栓予防に対する本剤の安全性及び有効性データに加え、適切に管理された本剤の成人臨床試験で得られたエビデンスからも裏付けられている〔「用法及び用量（2.2）」、「副作用（6.1）」、「臨床薬理（12.3）」、「臨床試験（14.7）」の項参照〕。

小児患者における本剤 10mg、15mg 及び 20mg 錠の使用は、安全性、有効性、薬物動態及び薬力学データを評価した試験からも裏付けられている。小児患者における本剤 2.5mg 錠の使用を裏付ける安全性、有効性、薬物動態及び薬力学データはないため、本剤 2.5mg 錠の小児患者への使用は推奨されない。

小児及び青年期患者を対象とした臨床試験において、成人集団で確認されたすべての副作用が認められたわけではないが、小児及び青年期患者についても、成人と同様の警告及び使用上の注意喚起を行うことを検討すること。

8.5　高齢者

本剤の既承認の効能又は効果に関する臨床開発において本剤の投与を受けた成人患者（64,943 例）のうち、65 歳以上は 64%、75 歳以上は 27%であった。臨床試験において、高齢者（65 歳以上）における本剤の有効性は、65 歳未満の被験者集団と同様であった。これらの高齢被験者では、血栓性イベント及び出血事象の発現率はいずれも高かった（「臨床薬理（12.3）」及び「臨床試験（14）」の項参照）。

8.6　腎機能障害

腎機能障害の成人患者における本剤の薬物動態を検討した試験で、腎機能が正常な成人健康被験者と比較して、約 44～64%の曝露量増加、及び薬力学的効果の増強が認められている（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

NVAF

透析を受けていない慢性腎臓病患者

ROCKET AF 試験において、CL_{CR} 30～50mL/min の患者には本剤 15mg 1 日 1 回投与が、これより腎機能が良い患者には本剤 20mg 1 日 1 回投与が行われたが、リバーロキサバンの血清中濃度及び臨床結果はいずれも同様であった。CL_{CR} 30mL/min 未満の NVAF 患者は同試験に組入れられなかったが、これらの患者が本剤 15mg 1 日 1 回投与を受けた場合のリバーロキサバンの血清中濃度は、中等度の腎機能障害の患者と同様であると考えられる（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

透析中の末期腎疾患患者

本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験では、透析中の末期腎不全（ESRD）の患者は組み入れられなかった。間歇的血液透析を継続して受けている ESRD 患者に本剤 15mg を 1 日 1 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は ROCKET AF 試験で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が ROCKET AF 試験で示されたのと同様に脳卒中の低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

DVT 及び／又は PE の治療及び再発リスクの低減

EINSTEIN プログラムの各試験においては、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外されたが、本剤の投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 1～RECORD 3 試験の併合解析より、CL_{CR} 30～50mL/min の患者では出血リスクの増大は認められなかった一方、VTE の増加が示唆された。RECORD 1～RECORD 3 試験において、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満の患者は試験から除外されたが、本剤 10mg の 1 日 1 回投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 30～50mL/min の患

者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制</u>

MAGELLAN 試験において、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外された。CL_{CR} が 30mL/min 未満の患者において、本剤 10mg の 1 日 1 回投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 30～50mL/min の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} が 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減及び PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減</u>

透析を受けていない慢性腎臓病患者

スクリーニング時に CL_{CR}15mL/min 未満の患者は COMPASS 試験及び VOYAGER 試験から除外され、CL_{CR}15～30mL/min 未満の患者については、利用可能なデータは限られている。CL_{CR}30mL/min 未満の被験者では、本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合に、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様の曝露量が予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。中等度腎機能障害の被験者における有効性及び安全性は腎機能が維持されている被験者の結果と類似していた。

透析中の末期腎疾患患者

COMPASS 試験又は VOYAGER 試験において透析中の ESRD 患者で本剤とアスピリンを併用した被験者は組み入れられなかったため、臨床転帰データは利用不可である。間歇的血液透析を継続的に受けている ESRD 患者に本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は COMPASS 試験において中等度の腎機能障害患者で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が COMPASS 試験で認められたような心血管リスクの低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

<u>小児等への投与</u>

軽度の腎機能障害（eGFR 50～≦80mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の患者では、用量調節は不要である。中等度又は重度の腎機能障害（eGFR＜50mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の小児患者における臨床データは限られているため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

血漿クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを超える 1 歳未満の小児患者における臨床データはないため、これらの患者への本剤の投与は避けること（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。

8.7　肝機能障害

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

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

中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること。

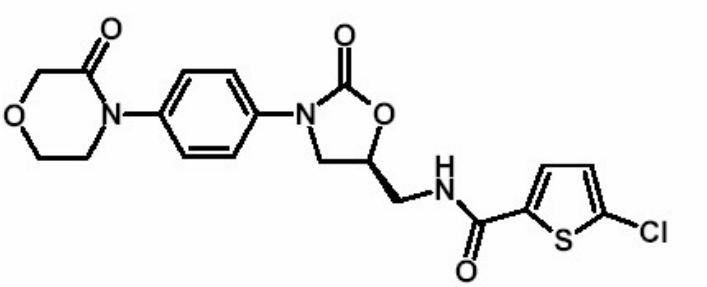
肝機能障害を有する小児患者における臨床データは得られていない。

10　過量投与

本剤の過量投与により出血が引き起こされることがある。過量投与に伴う出血性合併症が認められる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤 50mg 以上の単回投与では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの全身曝露量は飽和する。本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。血漿製品に使用により、凝固能に関する臨床検査パラメータが、部分的に回復することがある。リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。

11　性状

Xarelto®錠及び Xarelto®ドライシロップの有効成分リバーロキサバンは第Ⅹa 因子（FXa）に対する阻害剤であり、リバーロキサバンの化学名は、5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルホリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミドである。分子式は $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$、分子量は 435.89 であり、化学構造式は以下のとおりである。



リバーロキサバンは(S)-エナンチオマーであり、無臭で、吸湿性でない、白色～微黄色の粉末である。本品は有機溶媒（アセトン、ポリエチレングリコール 400 等）に溶けにくく、水及び水媒体にはほとんど溶けない。

Xarelto®錠は、1 錠中リバーロキサバン 2.5mg、10mg、15mg 又は 20mg を含有する。添加剤は、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及びラウリル硫酸ナトリウムである。更に、Xarelto®錠 2.5mg のコーティング混合物（Opadry® Light Yellow）は、黄色三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。10mg 及び同 15mg のコーティング混合物（Opadry® Pink 及び Opadry® Red）は三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。Xarelto®錠 20mg のコーティング混合物（Opadry® Ⅱ Dark Red）は三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、ポリビニルアルコール（部分的加水分解物）、タルク及び酸化チタンを含有する。

Xarelto ドライシロップは、リバーロキサバン 155mg（懸濁後、リバーロキサバン濃度 1mg/mL の懸濁液に相当）入りのボトルに顆粒として供給される。添加剤は、無水クエン酸、ヒプロメロース、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、香料（Flavor sweet and creamy）及びキサンタンガムである。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は、選択的な第Ⅹa 因子阻害剤であり、コファクター（アンチトロンビンⅢ等）を必要とせずに作用を発現する。リバーロキサバンは、遊離型第Ⅹa 因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害する。血小板凝集への直接的な影響はないが、リバーロキサバンの第Ⅹa 因子に対する阻害作用によりトロンビン産生が減少し、間接的にトロンビン誘発性の血小板凝集が阻害される。

12.2 薬力学的効果

本剤の投与により、ヒトにおける第Ⅹa 因子活性は用量依存的に阻害され、プロトロンビン時間（PT：Neoplastin®）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び HepTest®などの凝固

試験は用量依存的に延長し、抗第Ｘa 因子活性も影響を受ける。リバーロキサバンの投与を受けた小児において、血漿中濃度と抗第 Xa 因子の相関は、1 に近い傾きで線形性を示した。

抗第Ｘa 因子活性又は凝固試験によるリバーロキサバンの抗凝固作用のモニタリングは推奨されない。

特殊集団

腎機能障害

リバーロキサバンの全身曝露と薬力学的活性との関係は、対照とする健康被験者と比較して腎機能障害を有する成人被験者では変化していた。（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）

表 18　臨床薬理試験による健康被験者と比較した成人腎機能障害患者におけるリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学測定値の増加量（割合）

測定値	パラメータ	クレアチニンクリアランス(mL/min)				
		50～79	30～49	15～29	ESRD患者（透析中）*	ESRD患者(透析後)*
曝露	AUC	44	52	64	47	56
FXa阻害	AUEC	50	86	100	49	33
PT延長	AUEC	33	116	144	112	158

＊　個別の単独試験

PT：プロトロンビン時間、Fxa：凝固因子 Xa、AUC：血漿濃度-時間曲線下面積、AUEC：効果-時間曲線下面積、ESRD：末期腎不全患者

肝機能障害

抗第 Xa 因子活性は、正常な肝機能を有する成人被験者及び軽度の肝機能障害（Child-Pugh A クラス）において同等であった。より重度の肝機能障害が凝固カスケードに及ぼす影響及びその有効性と安全性との関係については、明確な理解が得られていない。

12.3 薬物動態

吸収

リバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティには用量依存性がある。2.5mg 及び 10mg の用量では絶対的バイオアベイラビリティは 80～100％であり、食事の影響を受けない。本剤 2.5mg 錠及び 10mg 錠は、食事の有無にかかわらず服用することができる。本剤 20mg 錠の絶食下経口投与時においては、絶対的バイオアベイラビリティは約 66％まで低下したが、20mg の食後投与時の平均 AUC 及び C_{max} は、絶食下投与時に比べてそれぞれ 39％及び 76％上昇し、バイオアベイラビリティの増加が認められた。本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は、食後に服用させること（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

本剤投与後 2～4 時間で最高血中濃度（C_{max}）に到達する。リバーロキサバンの薬物動態は、胃内 pH を変化させる薬剤による影響を受けない。H_2 受容体拮抗剤のラニチジン 150mg 1 日 2 回、あるいは制酸剤の水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤 10mL と本剤 30mg 単回投与を併用した際、及びプロトンポンプ阻害剤のオメプラゾール 40mg 1 日 1 回と本剤 20mg 単回投与を併用した際のいずれにおいても、リバーロキサバンのバイオアベイラビリティ及び曝露量に影響は認められなかった（図 3）。

本剤の吸収は、消化管内でリバーロキサバンが放出される部位によって異なる。本剤の粉砕品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際に、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} にそれぞれ 29%及び 56%の減少が認められた。一方、本剤の粉砕品を、小腸の遠位部又は上行結腸で放出されるように投与した際には、曝露量がさらに低下した。胃より遠位側への投与は、リバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させるので、避けること。

健康被験者 44 例を対象とした試験において、本剤 20mg 錠を粉砕し、アップルソースとともに経口投与した際の平均 AUC 及び C_{max} は、錠剤をそのまま経口投与した際と同程度であった。一方、粉砕した本剤 20mg 錠を水に懸濁して経鼻胃管を通じて投与し、その後流動食を摂取させた際では、錠剤をそのまま経口投与した際と比べて、平均 AUC は同程度であったが、C_{max} は 18%低かった。

分布

ヒト血漿でのたん白結合率は約 92～95%と高く、主にアルブミンと結合する。健康被験者における定常状態の分布容積（Vss）は約 50L である。

代謝

[^{14}C]リバーロキサバン経口投与後において、投与量の約 51%が不活性代謝物として尿中（30%）及び糞中（21%）に排泄された。主要な生体内変換は CYP 3A4/5 及び CYP 2J2 を介する酸化分解及び加水分解である。本剤経口投与後のヒト血漿中における主要な成分は、未変化体であり、主要代謝物及び活性代謝物は存在しなかった。

排泄

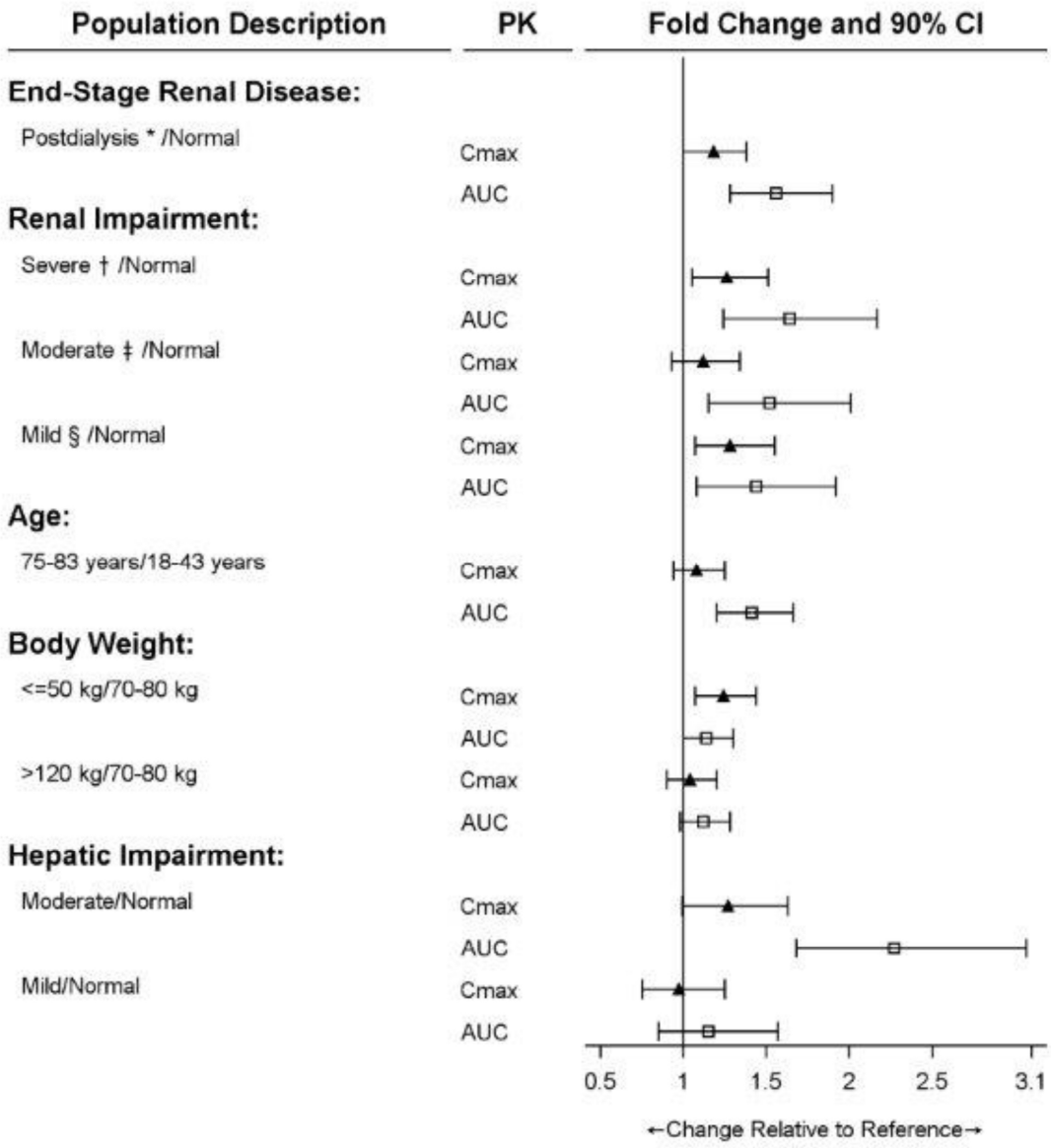
[^{14}C]リバーロキサバンを用いた第Ⅰ相試験では、約 1/3（36%）が未変化体のまま尿中に排泄され、7%が糞中に未変化体として排泄された。尿中に認められた未変化体は、主に尿細管から能動的に排泄されたものであるが、糸球体ろ過を介した排泄も割合は小さいものの認められている（約 5：1 の割合）。リバーロキサバンは排出輸送体たん白である P-gp 及び ABCG2〔乳癌耐性たん白（BCRP）とも称される〕の基質であるが、流入輸送体たん白に対するリバーロキサバンの親和性は明らかでない。

健康被験者に本剤を静脈内投与した際におけるリバーロキサバンの全身クリアランスは約10L/hr であり、本剤は低クリアランス薬に分類される。20～45 歳の健康被験者では、リバーロキサバンの終末相における消失半減期は 5～9 時間であった。

特殊集団

本剤の薬物動態に対する腎機能障害のレベル、年齢、体重及び肝機能障害のレベルによる影響を図 2 に示す。

図 2　リバーロキサバンの薬物動態に対する成人特殊集団の影響



* ESRD subjects maintained with chronic and stable hemodialysis; reported PK findings are following single dose of rivaroxaban post hemodialysis.
† Creatinine clearance 15 to 29 mL/min.
‡ Creatinine clearance 30 to 49 mL/min.
§ Creatinine clearance 50 to 79 mL/min.

（「用法及び用量（2.1）」の項参照）

性別

本剤の薬物動態及び薬力学的効果は、性別による影響を受けなかった。

人種

日本人の健康被験者において、中国人を含む他の民族と比べて、平均で 20～40%高い曝露量が認められている。しかしながら、曝露量の差は、体重による補正により小さくなる。

高齢者

60～70 歳の高齢被験者では、本剤の終末相における消失半減期は 11～13 時間であった（「特殊集団における使用（8.5）」の項参照）。

小児

錠剤と懸濁剤の吸収速度及び程度は同様であった。VTE の治療のため生後～18 歳未満の被験者にリバーロキサバンを反復投与後、血漿中リバーロキサバンは中央値 1.5～2.2 時間で C_{max} に到達した。

生後 6 ヵ月～9 歳の小児では、*in vitro* におけるリバーロキサバンの血漿タンパク結合率は約 90%であった。

VTE の治療を受けた小児患者の血漿中リバーロキサバンの半減期は、年齢が低いほど短く、平均半減期は青年で 4.2 時間、2～12 歳の小児で 3 時間、0.5～2 歳未満の小児で 1.9 時間、0.5 歳未満の小児で 1.6 時間であった。

VTE の治療を受けた小児患者を対象とした探索的解析では、性別や人種によるリバーロキサバン曝露量の有意差は認められなかった。

腎機能障害

健康被験者〔CL_{CR} ＞80mL/min（n=8）〕及び重症度の異なる腎機能障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている（図 2）。正常な CL_{CR} を有する健康被験者と比べて、腎機能障害患者ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照」）。

ESRD 患者における血液透析：4 時間の血液透析終了から 3 時間後（透析後）に ESRD 患者に本剤 15mg を単回投与した場合のリバーロキサバンの全身曝露は、腎機能正常被験者と比較して 56%高くなる（表 18）。透析液流速が 600mL/min 及び血流速度が 320～400mL/min の範囲で 4 時間の血液透析を実施する 2 時間前に投与された場合のリバーロキサバンの全身曝露量は、腎機能正常被験者と比較して 47%高くなる。増加の程度は、本剤 15mg を投与した CL_{CR}15～50mL/min の被験者における増加と同様である。血液透析は、リバーロキサバンの曝露量に重大な影響を与えなかった。この試験において、健康な対象被験者と ESRD 患者間で、たん白結合率は類似していた（86%～89%）。

小児患者：中等度又は重度の腎機能障害（eGFR＜50mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の小児、又は血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを超える 1 歳未満の小児における臨床データは限られている（「用法及び用量（2.2）」、「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

肝機能障害

成人健康被験者（n=16）及び重症度の異なる成人肝機能障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている（図 2）。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）における安全性と薬物動態の検討は行われていない。正常な肝機能を有する被験者と比べて、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した（図 2）。（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）

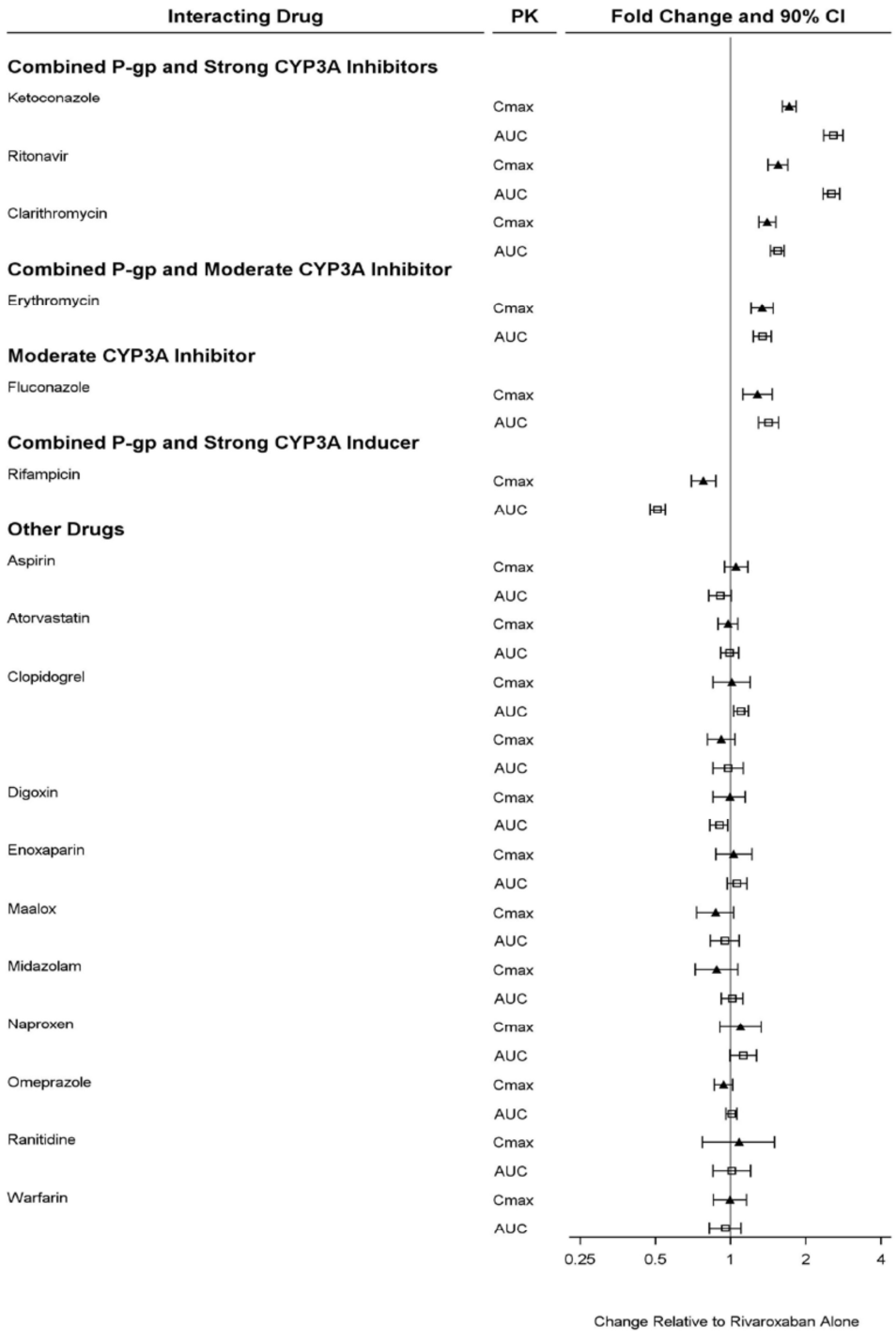
肝機能障害の小児患者における臨床データは得られていない。

相互作用

In vitro 試験において、リバーロキサバンに関して、主要チトクローム P450（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2 及び 3A）に対する阻害作用並びに、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A に対する誘導作用は認められていない。*In vitro* 試験の成績から、P-gp 及び ABCG2 の輸送体たん白に対して、本剤の阻害作用は弱いことが示されている。

リバーロキサバン曝露の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を図 3 に示した（「相互作用（7）」の項参照）。

図 3　成人におけるリバーロキサバンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響



抗凝固剤

薬物相互作用試験において、エノキサパリン 40mg の単回皮下投与と本剤 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかった（図 3）が、抗第Ｘa 因子活性の相加的な増加が認められた。ワルファリン 15mg の単回投与と本剤 5mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかった（図 3）が、第Ｘa 因子阻害及び PT に相加的な影響が認められた。

NSAIDs 及びアスピリン

ROCKET AF 試験において、二重盲検期間中におけるアスピリン（100mg まで）との併用は、「重大な出血事象」の発現に対する独立危険因子であることが示されている。NSAIDs は出血を増加させることが知られており、本剤との併用により出血リスクが増大するおそれがある。ナプロキセンあるいはアスピリン（アセチルサリチル酸）によるリバーロキサバンの薬物動態への影響は認められていない（図 3）。

クロピドグレル

クロピドグレル（初回量 300mg、維持量 75mg/日）と本剤 15mg（単回投与）の併用については、健康成人を対象とした 2 つの薬物相互作用試験で検討されており、各試験における被験者の約 45%及び 30%において出血時間が 45 分間まで延長した。出血時間の変化は、各薬剤を単独で投与した際の出血時間延長と比較しておよそ 2 倍の大きさであった。両薬剤の薬物動態への影響は認められていない。

チトクローム CYP3A 及び輸送体たん白に対する阻害剤との薬物－疾患相互作用

軽度腎機能障害（CL_{CR} 50～79mL/min）又は中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～49mL/min）の患者を対象とした薬物動態試験で、エリスロマイシン（P-gp を阻害し CYP3A も中等度に阻害する薬剤）を反復投与した上で、本剤が単回投与された。エリスロマイシン併用下で本剤が投与された軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者では、エリスロマイシン非併用下で本剤のみが投与された腎機能が正常な被験者（CL_{CR} ＞80mL/min）と比較して、リバーロキサバンの AUC_{inf} はそれぞれ 76%及び 99%、C_{max} はそれぞれ 56%及び 64%増加した。同様の傾向は、薬力学的効果にも認められた。

12.6　QT/QTc 延長

50 歳以上の健康成人男女被験者を対象とした QT 評価試験において、本剤 15mg 及び 45mg を単回投与した際に、QTc 延長は認められなかった。

13　非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ラット及びマウスにおける 2 年間強制経口投与がん原性試験において、リバーロキサバンのがん原性を示唆する所見は認められなかった。60mg/kg/日の最高用量を雌雄マウスに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの全身曝露量（AUC）は、ヒトに 20mg/日を投与した場合に達成される非たん白結合型の曝露量と比べて、それぞれ 2 倍（雌）及び 1 倍（雄）であった。60mg/kg/日の高用量を雌雄ラットに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの AUC は、ヒトにおいて達成される曝露量と比べて、それぞれ 4 倍（雌）及び 2 倍（雄）であった。

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験〔チャイニーズハムスター由来肺細胞（V79）〕及び *in vivo* マウス小核試験において、本剤の遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

雌雄ラットに本剤 200mg/kg/日までの用量を投与した場合、ヒトに 20mg/日を投与した場合の最低 13 倍に相当する非たん白結合型のリバーロキサバンの AUC が達成されたが、受（授）胎能障害は認められなかった。

14　臨床試験

14.1 NVAF における脳卒中の発症抑制

NVAF 患者における脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症リスクの低減に関する第 Xa 因子に対する直接阻害薬である本剤の有効性及び安全性を示す臨床エビデンスとしては、本剤 1 日 1 回経口投与とビタミン K 拮抗薬（VKA）との間で、脳卒中及び心房細動における塞栓症の発症抑制効果を比較した臨床試験（ROCKET AF 試験）［NCT00403767］がある。ROCKET AF 試験は、国際共同、二重盲検試験であり、CL_{CR}＞50mL/min の被験者には本剤 20mg、CL_{CR} 30～50mL/min の被験者には本剤 15mg が 1 日 1 回夕食後に投与され、目標 PT-INR を 2.0～3.0 とする用量調節ワルファリンと比較された。ROCKET AF 試験の被験者は、脳卒中に関して以下の付加的危険因子を 1 つ以上有する。

- 脳卒中（虚血性、又は病型不明）、一過性脳虚血発作（以下、TIA）又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往
- あるいは、以下の危険因子を 2 つ以上有するもの
  - 75 歳以上
  - 高血圧
  - 心不全又は左室駆出率≦35％
  - 糖尿病

ROCKET AF 試験は非劣性検証試験であり、脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症抑制に関して、過去に心房細動患者を対象としてワルファリンについて実施されたプラセボ対照比較試験の成績より推定されるワルファリンの治療効果の 50%以上の有効性を、本剤が有することを確認できるようにデザインされた。

ROCKET AF 試験における総割り付け症例数は 14,264 例であり、治験薬投与期間は中央値で 590 日であった。被験者の平均年齢は 71 歳、平均 $CHADS_2$ スコアは 3.5 ポイントであった。男性被験者の割合は 60%であり、全被験者のうち白人が 83%、アジア人が 13%を占め、黒人の割合は 1.3%であった。脳卒中、TIA 又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往を有する患者の割合は 55%であり、スクリーニング前 6 週間に VKA 投与を受けていなかった被験者の割合は 38%であった。合併症としては、高血圧を 91%、糖尿病を 40%、うっ血性心不全を 63%、心筋梗塞の既往を 17%の被験者が有していた。ベースライン時における併用薬剤に関しては、アスピリン（ほとんどの症例における用量は 100mg 以下）の投与を 37%の被験者が受けており、クロピドグレルの投与を受けていた被験者も少数認められた。地域別にみた被験者の内訳は、東ヨーロッパ 39%、北アメリカ 19%、アジア、オーストラリア及びニュージーランド 15%、西ヨーロッパ 15%、ラテンアメリカ 13%であった。ワルファリン群に割り付けられた被験者において、PT-INR 値が目標範囲（2.0～3.0）内に入っていた期間割合（TTR：Time in Target Range）は平均で 55%であり、試験開始後の最初の数ヵ月間における TTR はこれより低値であった。

ROCKET AF 試験においては、有効性主要評価項目とした脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された〔ハザード比：0.88（95%信頼区間：0.74～1.03）〕。ワルファリンに対する本剤の優越性は検証されなかった。本剤を十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合の成績は、限られている。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を表 19 に示す。

表 19　ROCKET AF 試験における脳卒中及び全身性塞栓症の発現率
（Intent-to-treat 解析対象集団）

	Xarelto		ワルファリン		Xarelto/ワルファリン
評価項目	N=7,081 n（%）	発現率 （/100 患者年）	N=7,090 n（%）	発現率 （/100 患者年）	ハザード比 （95%信頼区間）
有効性主要評価項目*	269（3.8）	2.1	306（4.3）	2.4	0.88 （0.74～1.03）
脳卒中	253（3.6）	2.0	281（4.0）	2.2	
出血性脳卒中†	33（0.5）	0.3	57（0.8）	0.4	
虚血性脳卒中	206（2.9）	1.6	208（2.9）	1.6	
脳卒中病型不明	19（0.3）	0.2	18（0.3）	0.1	
非中枢神経系全身性塞栓症	20（0.3）	0.2	27（0.4）	0.2	

＊脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイント。
試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例より集計されたデータに基づく。
†試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例で認められた事象で、原発性の出血性脳卒中と確定診断されたもの。

図 4 に、本剤群及びワルファリン群における有効性主要評価項目としたイベントの割り付け時から初回発現までの期間を示す。

図 4　脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症のいずれかの初回発現までの期間（Intent-to-treat 解析対象集団）

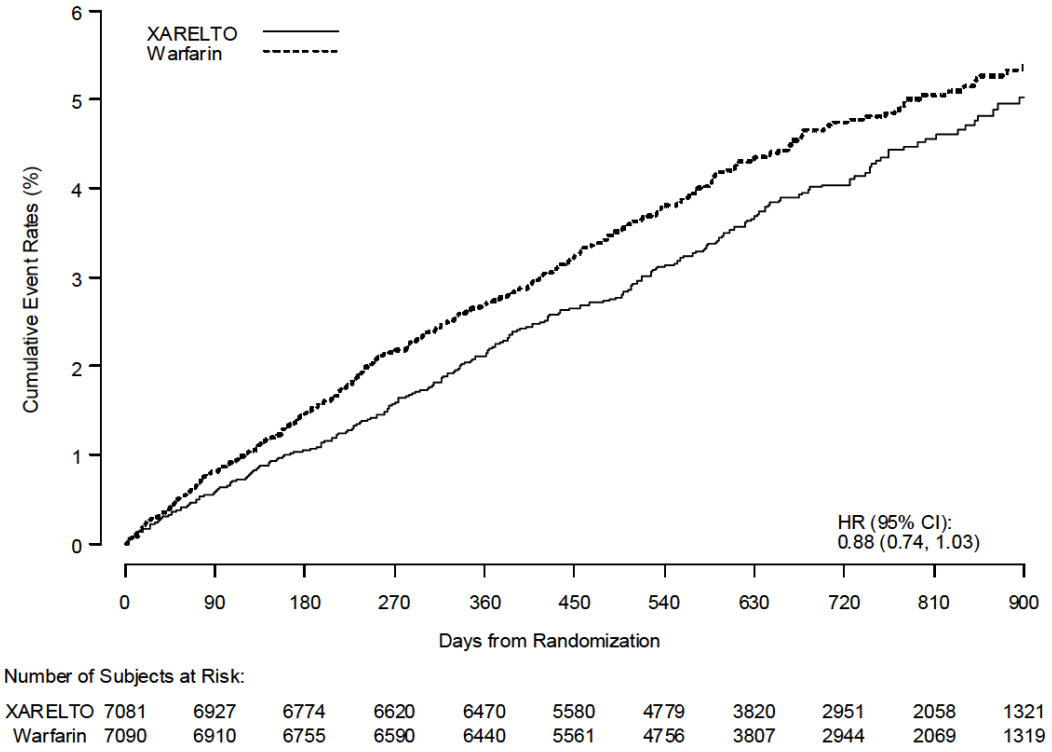
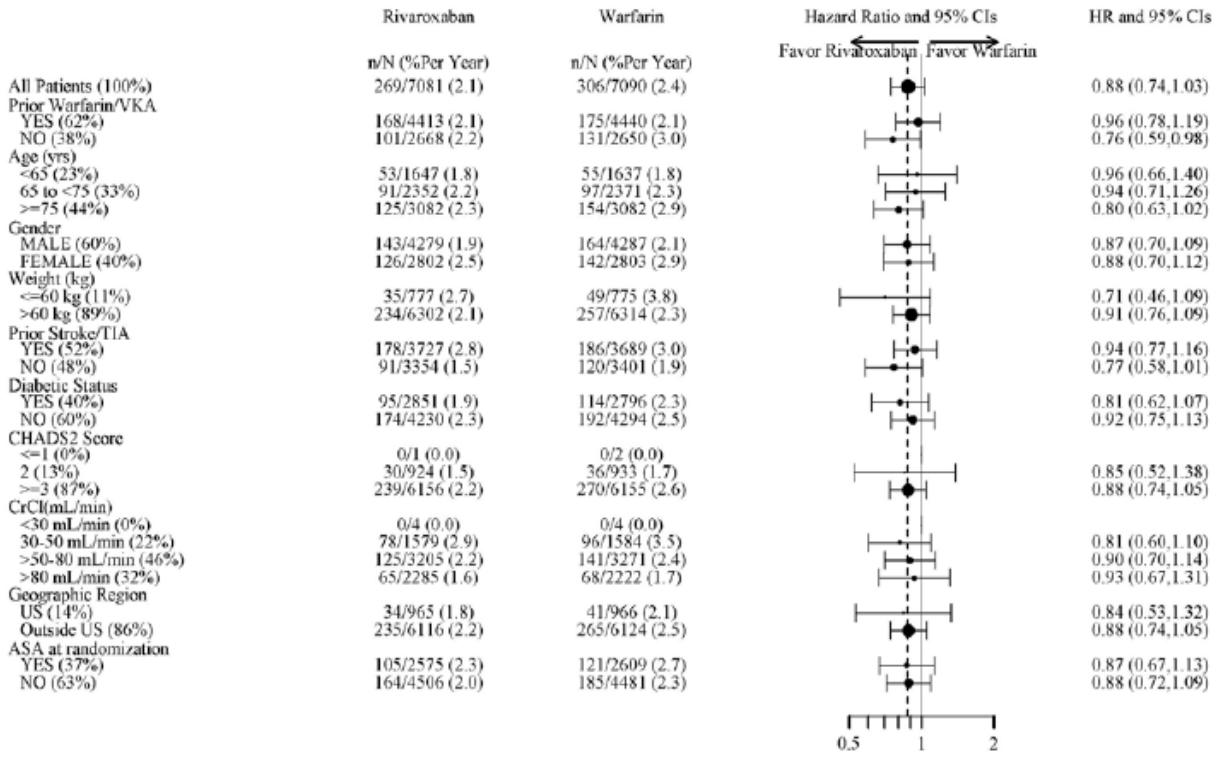


図 5 に主要な部分集団における脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現リスクを示す。

図 5　ROCKET AF 試験におけるベースライン特性別にみた脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現リスク（Intent-to-treat 解析対象集団）*



注）事前に規定したベースライン特性別に部分集団解析の結果を示した（“Diabetic status”は事前に規定した特性ではないが、$CHADS_2$ スコアにおける一つの基準である）。95%信頼区間は、多重性を考慮したものでなく、他の要因調整後における特定の要因が及ぼす影響を反映するものでもない。部分集団間における均一性・不均一性について、解釈は控えめに行うべきである。

＊　試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例より集計されたデータに基づく。

本剤の有効性は、主要な部分集団において、概ね一貫して示された。

ROCKET AF 試験の治験実施計画書においては、治験薬投与の中止後における抗凝固療法に関する規定は設定されていなかったが、治験薬投与終了後は、ワルファリン群の被験者には主にワルファリン治療が継続された。本剤群の被験者は、ワルファリンと本剤の併用が行われることなく、主にワルファリン治療に切り替えられ、本剤の投与終了後 PT-INR が治療域に達するまでの間、適切な抗凝固療法が実施されなかった。治験薬投与終了後の 28 日間において、本剤群 4,637 例中 22 例、及びワルファリン群 4,691 例中 6 例が脳卒中を発症した。

ROCKET AF 試験において、数名の被験者が心房細動治療のために電気的除細動を受けていたが、除細動後の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する本剤の有用性は明らかではない。

14.2 DVT 及び／又は PE の治療

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

DVT 及び PE の治療に関しては、国際共同、非盲検、非劣性検証試験である EINSTEIN-DVT 試験［NCT00440193］及び EINSTEIN-PE 試験［NCT00439777］で検討が行われ、本剤（初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回食後に投与、その後は 20mg 1 日 1 回食後に投与）がエノキサパリン/VKA（初期は最低 5 日間、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回との併用下で VKA を投与し、PT-INR が目標範囲の 2.0～3.0 に達した後は VKA のみを継続投与）と比較された。塞栓摘除術の施行、下大静脈フィルター挿入又は血栓溶解剤を必要とした患者、並びに CL_{CR} 30mL/min 未満、臨床的に問題となる肝機能障害、又は活動性出血の患者は、これら試験の対象から除外された。治験薬の予定投与期間は、無作為割り付け時における治験担当医師の判断に基づき、3、6 又は 12 ヵ月間のいずれかとされた。

合計 8,281 例の被験者が 2 試験（EINSTEIN-DVT 試験：3,449 例、EINSTEIN-PE 試験：4,832 例）に組入れられた。治験薬投与期間（平均値）は本剤群 208 日、エノキサパリン/VKA 群 204 日であった。被験者の平均年齢は約 57 歳であり、男性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち白人が 70%、アジア人が 9%を占め、黒人の割合は約 3%であった。EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における本剤群の被験者のうち、約 73%及び 92%は非経口抗凝固剤を用いる初期治療を 2 日間（中央値）受けており、エノキサパリン/VKA 群の被験者は 8 日間（中央値）受けていた。各群ともに約 12%の被験者が、治験薬投与下でアスピリンの併用投与を受けていた。エノキサパリン/VKA 群に割り付けられた被験者において、PT-INR 値が目標範囲（2.0～3.0）内に入っていた未調整 TTR は、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において、それぞれ平均で 58%及び 60%であり、試験開始後の最初の 1 ヵ月間ではこれより低値であった。

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

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT、致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された〔EINSTEIN-DVT 試験のハザード比：0.68（95%信頼区間：0.44～1.04）、EINSTEIN-PE 試験のハザード比：1.12（95%信頼区間：0.75～1.68）〕。各試験における 95%信頼区間での非劣性の許容限界値は、ハザード比 2.0 とされた。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を表 20 に示す。

表 20　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における有効性主要評価項目に関する成績（intent-to-treat 解析対象集団）

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

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

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

図 6 及び図 7 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の 2 群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。

図 6　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN-DVT 試験、intent-to-treat 解析対象集団）

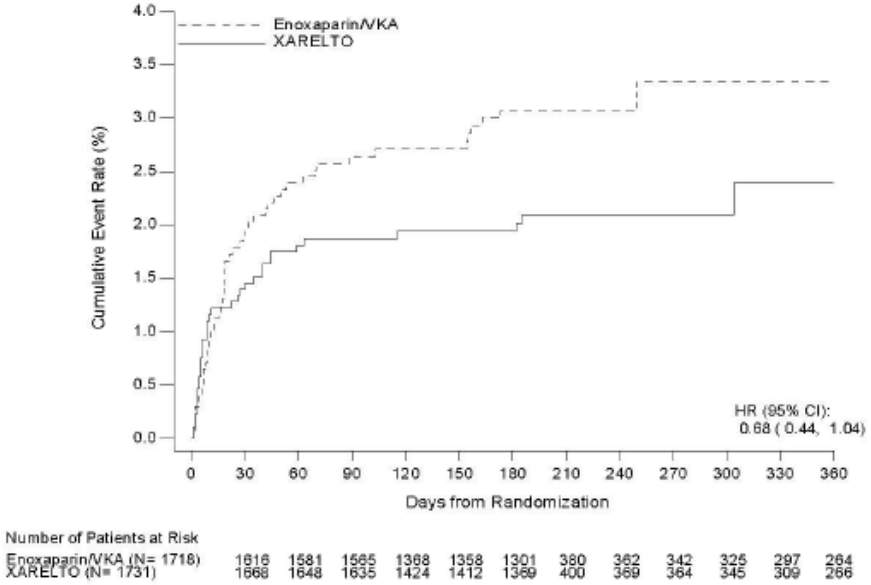
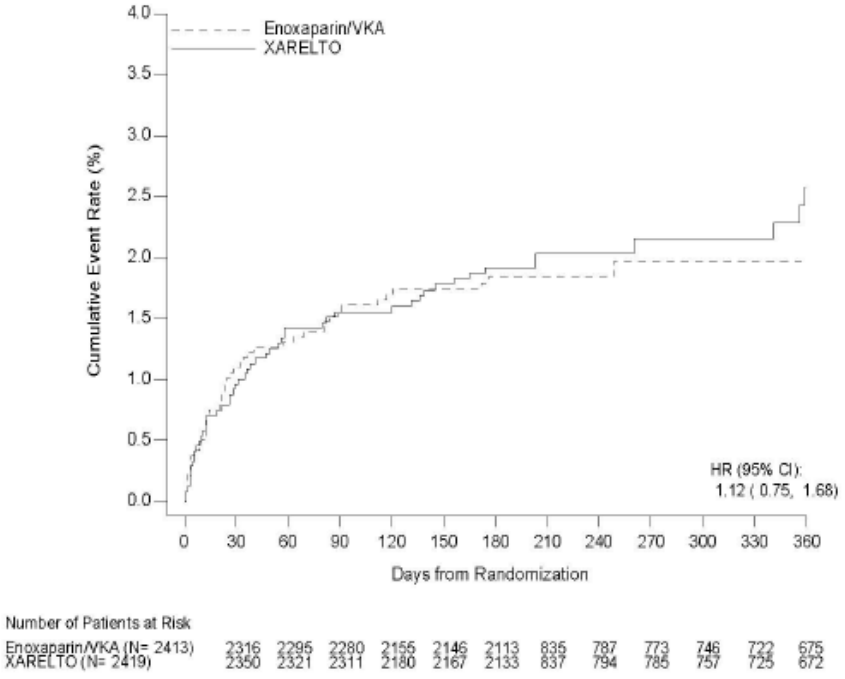


図 7　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN-PE 試験、intent-to-treat 解析対象集団）



14.3 DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減

EINSTEIN CHOICE 試験

DVT 及び PE の再発リスクの低減に関しては、国際共同、二重盲検、優越性検証試験である EINSTEIN CHOICE 試験［NCT02064439］において、DVT 又は PE のイベント発症後急性期より 6～12 ヵ月間の抗凝固療法を終えた患者を対象に、本剤（10mg 又は 20mg 1 日 1 回食後に投与）がアセチルサリチル酸 100mg（アスピリン）1 日 1 回投与と比較された。治験薬の予定投与期間は、12 ヵ月間までとされた。治療用量での抗凝固療法継続の適応となる患者は除外した。

本剤 10mg とアスピリンとの間の方が、本剤 20mg とアスピリンとの間よりも、良好なベネフィットとリスクが示されたため、本剤 10mg 投与のデータのみを以下に示す。

合計 2,275 人の被験者が本剤及びアスピリン群のいずれかに割り付けられ、治験薬投与期間は中央値で 290 日であった。被験者の平均年齢は約 59 歳であり、男性被験者の割合は 56%であった。全被験者のうち白人が 70%、アジア人が 14%を占め、黒人の割合は約 3%であった。EINSTEIN CHOICE 試験では、51%の被験者が DVT のみ、33%が PE のみ、16%が PE 及び DVT の両方を発症していた。危険因子としては、特発性の VTE を 43%、DVT/PE の既往を 17%、術後又は外傷直後を 12%、長期間にわたる活動性の制限を 10%、エストロゲン含有薬物の使用を 5%、血栓性素因を 6%、第 V 因子 Leiden 遺伝子変異を 4%、進行癌を 3%の被験者が有していた。

EINSTEIN CHOICE 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT 又は致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のアスピリン 100mg に対する優越性が検証された。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を 21 に示す。

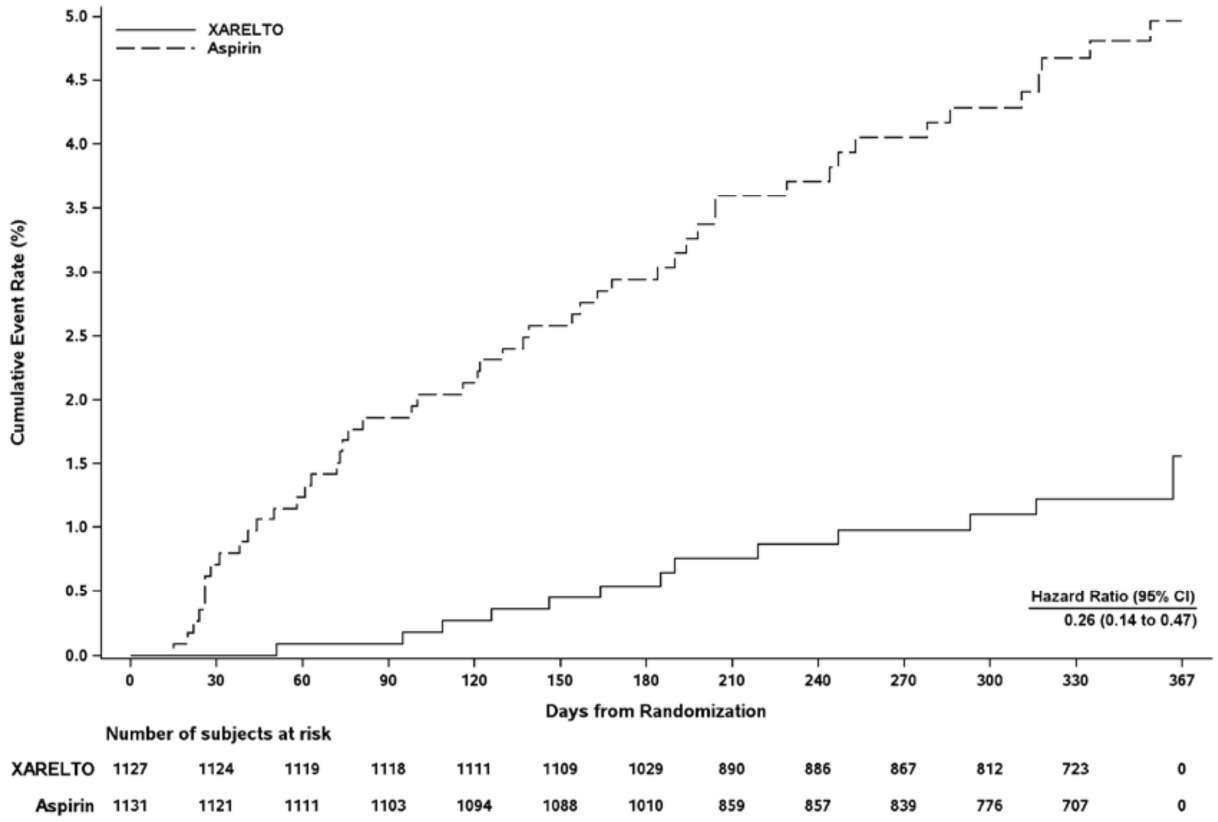
表 21　EINSTEIN CHOICE 試験における有効性主要評価項目に関する成績（最大の解析対象集団）

評価項目	Xarelto 10mg N=1,127 n（%）	アセチルサリチル酸（アスピリン） 100mg N=1,131 n（%）	Xarelto 10mg vs アスピリン 100mg ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目*	13（1.2）	50（4.4）	0.26 (0.14～0.47) p<0.0001
症候性 DVT の再発	8（0.7）	29（2.6）	
症候性 PE の再発	5（0.4）	19（1.7）	
死亡（PE によるもの）	0	1（<0.1）	
死亡（PE による可能性を否定できないもの）	0	1（<0.1）	

＊　有効性主要解析は、実際の治験薬投与期間に関わらず、無作為割り付けから治験薬投与期間（12 ヵ月間）終了までに確認されたすべてのイベントを対象とした。有効性主要評価項目とした個々のエンドポイントの構成要素はイベントの初回発現である。

図 8 に、EINSTEIN CHOICE 試験の 2 群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。

図 8　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN CHOICE 試験、最大の解析対象集団）



14.4 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

待機的股関節全置換術又は膝関節全置換術施行患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 1、RECORD 2 及び RECORD 3）［NCT00329628、NCT00332020、NCT00361894］では、本剤の VTE 発症抑制効果が、継続治療期間も含めて検討された。これらの試験では、本剤群 4,487 例、エノキサパリン群 4,524 例の合計 9,011 例の被験者が組み入れられた。

待機的股関節全置換術施行患者を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 1 及び RECORD 2）では、本剤 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与が比較された。本剤の初回投与は手術創縫合後最低 6～8 時間経過した後より（被験者の約 90%は手術創縫合後 6～10 時間経過した後に投与開始）行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。これら 2 試験においては、合計 6,727 例の被験者が本剤群及びエノキサパリン群の

いずれかに割り付けられ、このうち 6,579 例が治験薬の投与を受けた。被験者の年齢（平均±標準偏差）は 63±12.2 歳（範囲：18～93 歳）で、65 歳以上の被験者の割合は 49%、女性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち、白人が 82%以上、アジア人が 7%を占め、黒人は 2%未満であった。試験からは、段階的に両側の股関節全置換術が施行される患者、計算値 CL_{CR} 30mL/min 未満の重度の腎機能障害のある患者、臨床的に問題となる肝疾患（肝炎又は肝硬変）のある患者は除外された。治験薬投与期間（平均±標準偏差）は、RECORD 1 試験では本剤群 33.3±7.0 日、エノキサパリン群 33.6±8.3 日であった。RECORD 2 試験では本剤群 33.5±6.9 日、エノキサパリン群 12.4±2.9 日であり、エノキサパリン群では二重盲検治療期間のうち、投与 13 日目以降は本剤のプラセボ錠が継続して経口投与された。RECORD 1 及び RECORD 2 試験における有効性の成績を、表 22 に示す。

表 22　股関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
（modified intent-to-treat 解析対象集団）

	RECORD 1			RECORD 2		
治験薬及び用法・用量	Xarelto 10mg 1 日 1 回	エノキサパリン 40mg 1 日 1 回	RRR*、p 値	Xarelto 10mg 1 日 1 回	エノキサパリン† 40mg 1 日 1 回	RRR*、p 値
症例数	N=1,513	N=1,473		N=834	N=835	
全 VTE	17（1.1%）	57（3.9%）	71%（95%CI：50～83）、p＜0.001	17（2.0%）	70（8.4%）	76%（95%CI：59～86）、p＜0.001
全 VTE の構成要素						
近位 DVT	1（0.1%）	31（2.1%）		5（0.6%）	40（4.8%）	
遠位 DVT	12（0.8%）	26（1.8%）		11（1.3%）	43（5.2%）	
非致死的 PE	3（0.2%）	1（0.1%）		1（0.1%）	4（0.5%）	
死亡（理由を問わない）	4（0.3%）	4（0.3%）		2（0.2%）	4（0.5%）	
症例数	N=1,600	N=1,587		N=928	N=929	
重大な VTE‡	3（0.2%）	33（2.1%）	91%（95%CI：71～97）、p＜0.001	6（0.7%）	45（4.8%）	87%（95%CI：69～94）、p＜0.001
症例数	N=2,103	N=2,119		N=1,178	N=1,179	
症候性 VTE	5（0.2%）	11（0.5%）		3（0.3%）	15（1.3%）	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
＊　RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間
†　RECORD 2 試験では、エノキサパリン群のプラセボ投与期間のイベントを含む。
‡　近位 DVT、非致死的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 3）では、本剤 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与が比較された。本剤の初回投与は

手術創縫合後最低 6～8 時間経過した後より（被験者の約 90%は手術創縫合後 6～10 時間経過した後に投与開始）行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。被験者の年齢（平均±標準偏差）は 68±9.0 歳（範囲：28～91 歳）で、65 歳以上の被験者の割合は 66%、女性被験者の割合は 68%であった。全被験者のうち、白人が 81%を占め、アジア人は 7%未満、黒人は 2%未満であった。試験からは、計算値 CL_{CR} 30mL/min 未満の重度の腎機能障害のある患者、臨床的に問題となる肝疾患（肝炎又は肝硬変）のある患者は除外された。治験薬投与期間（平均±標準偏差）は、本剤群 11.9±2.3 日、エノキサパリン群 12.5±3.0 日であった。RECORD 3 試験における有効性の成績を、表 23 に示す。

表 23　膝関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
（modified intent-to-treat 解析対象集団）

	RECORD 3		
治験薬及び用法・用量	**XARELTO 10mg 1 日 1 回**	**エノキサパリン 40mg 1 日 1 回**	**RRR*, p 値**
症例数	**N=813**	**N=871**	
全 VTE	79（9.7%）	164（18.8%）	48%（95%CI：34～60），p＜0.001
全 VTE の構成要素			
近位 DVT	9（1.1%）	19（2.2%）	
遠位 DVT	74（9.1%）	154（17.7%）	
非致死的 PE	0	4（0.5%）	
死亡（理由を問わない）	0	2（0.2%）	
症例数	**N=895**	**N=917**	
重大な VTE†	9（1.0%）	23（2.5%）	60%（95%CI：14～81）、p=0.024
症例数	**N=1,206**	**N=1,226**	
症候性 VTE	8（0.7%）	24（2.0%）	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
＊　RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間
†　近位 DVT、非致死的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

14.5 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制に関しては、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験である MAGELLAN 試験において本剤の有効性と安全性が評価された。MAGELLAN 試験では、急性内科疾患により入院した患者における入院中及び退院後の VTE 発症に対する本剤の抑制効果が、エノキサパリンと比較された[NCT00571649]。MAGELLAN 試験で適格とされた被験者は、急性内科疾患

のために入院した 40 歳以上の患者で、中等度又は重度の活動性の制限に加え、VTE の追加的危険因子を有した。以下の VTE 危険因子のいずれか 1 つ以上を有する患者を、VTE 発症リスクがある集団とみなした。（危険因子：長期の活動性の制限、75 歳以上、癌の既往歴、VTE の既往歴、心不全の既往歴、血栓性素因、入院を必要とする急性感染症、及び BMI 値が 35kg/㎡以上）入院の原因には、心不全、活動性癌、急性虚血性脳卒中、急性感染症及び炎症性疾患、及び急性呼吸不全が含まれた。被験者は、入院中より開始し本剤 10mg の 1 日 1 回投与を退院後も継続し、合計 35±4 日間の投与を受ける（n=4050）、あるいはエノキサパリン 40mg 1 日 1 回の投与を入院中 10±4 日間受け、退院後はプラセボの投与を受ける（n=4051）のいずれかの治療に無作為割り付けされた。

MAGELLAN 試験における有効性主要評価項目は、下肢の無症候性近位深部静脈血栓症（DVT）、下肢の症候性近位又は遠位 DVT、症候性非致死性肺塞栓症（PE）、及び静脈血栓塞栓症（VTE）に関連する死亡のいずれかの複合エンドポイントであった。

合計 6,024 例の患者が、有効性主要評価項目により評価された（2,967 例は本剤 10mg1 日 1 回投与、及び 3,057 例はエノキサパリン／プラセボ投与）。平均年齢は 68.9 歳であり、75 歳以上の被験者は全体の 37.1%であった。VTE 危険因子である、試験登録時に重度の活動性の制限（99.9%）、D ダイマー値が正常上限値（ULN）の 2 倍を超える（43.7%）、心不全の既往歴（35.6%）、BMI 値が 35kg/㎡以上（15.2%）、慢性静脈機能不全（14.9%）、急性感染症（13.9%）、重度の静脈瘤（12.5%）、癌の既往歴（16.2%）、VTE の既往歴（4.5%）、ホルモン補充療法（1.1%）、血栓性素因（0.3%）、最近の大手術（0.8%）、及び最近の重度の外傷（0.2%）を含んだ。被験者の 54.7%が男性であり、白人 68.2%、アジア人 20.4%、黒人 1.9%、及びその他 5.3%であった。入院理由は、急性感染症（43.8%）、NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全（33.2%）、急性呼吸不全（26.4%）、急性虚血性脳卒中（18.5%）、及び急性炎症性疾患（3.4%）であった。

有効性主要評価項目及びその構成要素について、事前に規定した有効性解析対象集団〔modified Intent-to-treat（mITT）解析対象集団における成績を表 24 に示す。約 25%の患者が、超音波検査評価なし（13.5%）、35 日時点での不十分な評価（8.1%）、又は治験薬投与の不足を主たる理由として、この解析から除外された。

表 24　MAGELLAN 試験における 35 日目（modified Intent-to-Treat）及び 10 日目（PP）時点の有効性の結果

1 日目から 35 日目の事象 mITT 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,967 n(%)**	**エノキサパリン 40mg プラセボ N=3,057 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点の主要な複合エンドポイント	131（4.4%）	175（5.7%）	0.77 (0.62, 0.96)
症候性非致死的 PE	10（0.3%）	14（0.5%）	
下肢における症候性 DVT	13（0.4%）	15（0.5%）	
下肢における無症候性近位 DVT	103（3.5%）	133（4.4%）	
VTE 関連死	19（0.6%）	30（1.0%）	
1 日目から 10 日目の事象 PP 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,938 n(%)**	**エノキサパリン 40mg N=2,993 n(%)**	**RR (95%CI)**
10 日目時点の主要な複合エンドポイント	78（2.7%）	82（2.7%）	0.97 (0.71, 1.31)
症候性非致死的 PE	6（0.2%）	2（＜0.1%）	
下肢における症候性 DVT	7（0.2%）	6（0.2%）	
下肢における無症候性近位 DVT	71（2.4%）	71（2.4%）	
VTE 関連死	3（0.1%）	6（0.2%）	
mITT 解析集団（全死亡を含む集計）	**N=3,096 n(%)**	**N=3,169 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点のその他複合エンドポイント	266（8.6%）	293（9.2%）	0.93 (0.80, 1.09)
症候性非致死的 PE	10（0.3%）	14（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	13（0.4%）	15（0.5%）	
下肢における無症候性近位 DVT	103（3.3%）	133（4.2%）	
死亡（理由を問わない）	159（5.1%）	153（4.8%）	

mITT：modified Intent-to-Treat、PP：per protocol、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、RR：相対リスク

気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、又は活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血（19.4%）を有する患者はすべて、エノキサパリン／プラセボと比較して本剤により過剰な出血があったため、この基準に合致する患者は、以下に示す解析から除外した。

表 25 に出血のリスクの高くないサブグループにおける有効性の結果を示す。

表 25　MAGELLAN 試験*における 35 日目（modified Intent-to-Treat）及び 10 日目（PP）時点の出血のリスクの高くない患者に関する有効性の結果

1 日目から 35 日目の事象 mITT 解析集団	XARELTO 10mg N=2,419 n(%)	エノキサパリン 40mg プラセボ N=2,506 n(%)	RR (95%CI)
35 日目時点の主要な複合エンドポイント	94（3.9%）	143（5.7%）	0.68 (0.53, 0.88)
症候性非致死的 PE	7（0.3%）	10（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	9（0.4%）	10（0.4%）	
下肢における無症候性近位 DVT	73（3.0%）	110（4.4%）	
VTE 関連死	15（0.6%）	26（1.0%）	
1 日目から 10 日目の事象 PP 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,385 n(%)**	**エノキサパリン 40mg N=2,433 n(%)**	**RR (95%CI)**
10 日目時点の主要な複合エンドポイント	58（2.4%）	72（3.0%）	0.82 (0.58, 1.15)
症候性非致死的 PE	5（0.2%）	2（＜0.1%）	
下肢における症候性 DVT	6（0.3%）	4（0.2%）	
下肢における無症候性近位 DVT	52（2.2%）	62（2.5%）	
VTE 関連死	2（＜0.1%）	6（0.2%）	
mITT 解析集団（全死亡を含む集計）	**N=2,504 n(%)**	**N=2,583 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点のその他複合エンドポイント	184（7.3%）	225（8.7%）	0.84 (0.70, 1.02)
症候性非致死的 PE	7（0.3%）	10（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	9（0.4%）	10（0.4%）	
下肢における無症候性近位 DVT	73（2.9%）	110（4.3%）	
死亡（理由を問わない）	107（4.3%）	112（4.3%）	

*　出血のリスクの高い患者（気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血）は除外した。
mITT：modified Intent-to-Treat、PP：per protocol、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、RR：相対リスク

14.6 CAD 患者における主要な心血管イベントの発現リスクの低減

冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の患者における脳卒中、心筋梗塞又は心血管死の発現リスクの低減に対する本剤の有効性と安全性のエビデンスは、二重盲検、プラセボ対照試験（COMPASS 試験）[NCT10776424]で得られている。合計 27,395 人の被験者が、本剤 2.5mg 1 日 2 回経口投与とアスピリン 100mg 1 日 1 回投与の併用療法群、本剤 5mg 1 日 2 回経口投与の単独療法群、又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与の単独療法群のいずれかに均等に割り付けられた。本剤の 5mg 群ではアスピリン単独療法群に対する優越性が示されなかったため、本剤 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン併用療法群のデータのみを以下に示す。

CAD 又は PAD の確定診断の付いた患者が試験の対象とされた。65 歳未満の CAD 患者では、更に 2 本以上の動脈でアテローム性動脈硬化病変の記録がある、あるいは 2 つ以上の追加の心血管危険因子〔喫煙、糖尿病、推定糸球体ろ過率（eGFR）＜60mL／分、心不全、又は非ラクナ型虚血性脳卒中を 1 ヵ月以上前に発症〕を有することが選択基準とされた。PAD 患者は、症候性の足関節-上腕血圧比（ABI）0.90 未満、狭窄率 50%以上の無症候性頸動脈狭窄、頸動脈血行再建術の術歴、あるいは一側性又は両側性で確定診断のついた下肢虚血性疾患のいずれかを有することとされた。抗血小板薬の 2 剤併用、その他の非アスピリン系抗血小板薬、経口抗凝固療法のいずれかを使用している患者あるいは 1 ヵ月以内の非ラクナ型虚血性脳卒中発症、出血性脳卒中又はラクナ梗塞既往、又は eGFR が 15mL/min 未満の患者は除外された。

平均年齢は 68 歳で、21%の被験者が 75 歳以上であった。対象とした被験者のうち、91%が CAD、27%が PAD、18%が CAD と PAD の両者を有していた（以下、CAD を有していた被験者：COMPASS CAD 患者集団、PAD を有していた被験者：COMPASS PAD 患者集団）。CAD 患者のうち 69%が心筋梗塞の既往歴、60%が経皮的冠動脈形成術（PICA）/アテローム切除術/経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、26%が治験前に冠動脈バイパス術（CABG）の実施歴を有していた。PAD 患者のうち、49%が間欠性跛行の既往、27%が末梢動脈バイパス術又は末梢経皮的血管形成術、26%が狭窄率 50%超の無症候性頸動脈狭窄、4%が動脈血管疾患に対する下肢･足部切断術の術歴を有していた。

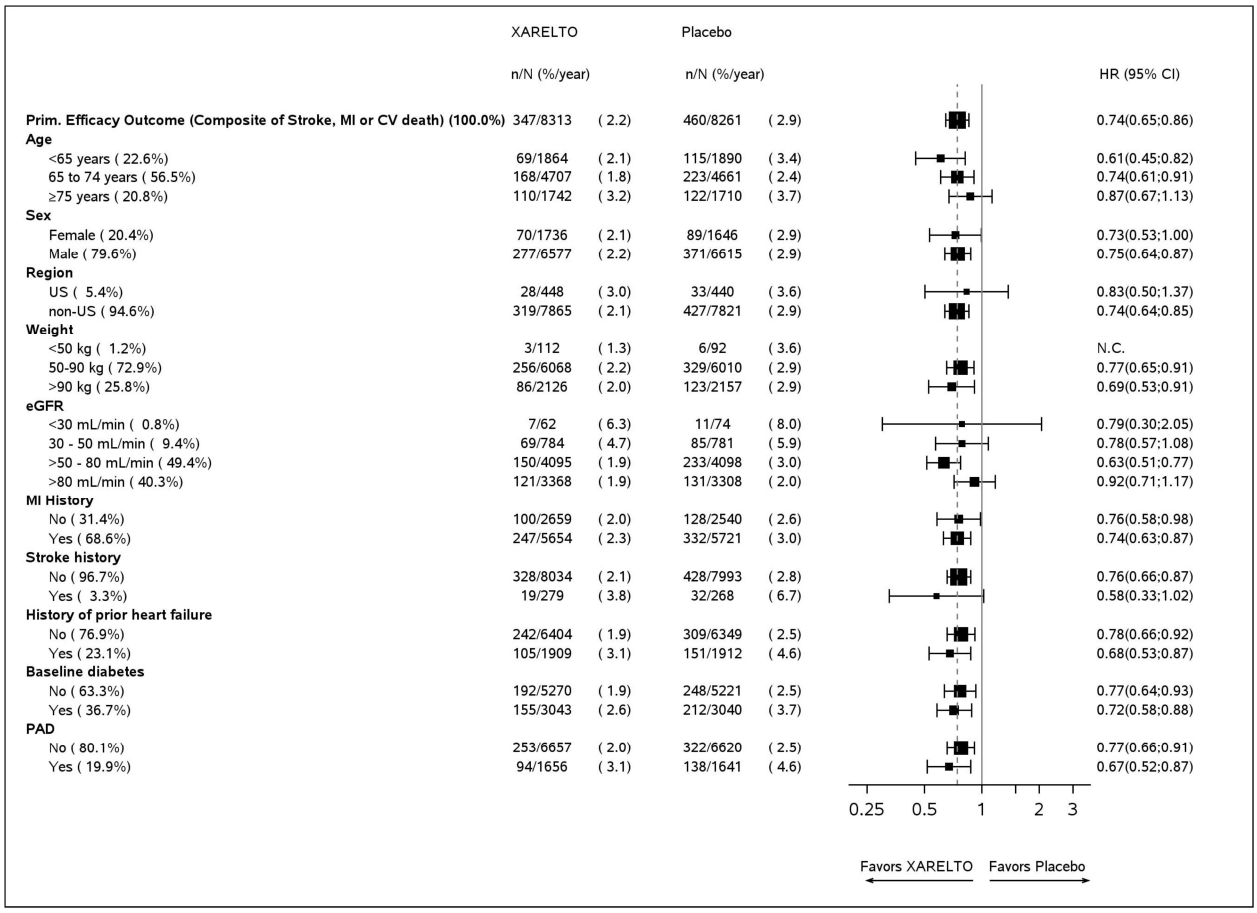
平均観察期間は 23 ヵ月であった。プラセボと比較して、本剤は、有効性主要評価項目である脳卒中、又は死亡の複合エンドポイントの発現を低減させた〔ハザード比：0.76（95%信頼区間：0.66～0.86）、p=0.00004〕。COMPASS CAD 患者集団において、全治療期間にわたり、一定の治療効果を伴って早期に有益性が認められた（表 26 及び図 10 参照）。

COMPASS 試験のデータに関するベネフィット・リスク解析では、本剤群及びプラセボ群について、心血管イベント（CV 死、心筋梗塞又は非出血性脳卒中）の低減イベント数と、致死的又は生命を脅かす出血イベント数（致死的出血＋重要な臓器の症候性非致死的出血）が比較された。本剤群では、プラセボ群と比較して、10,000 患者年あたり、心血管イベントが 70 イベント減少し、生命を脅かす出血が 12 イベント増加することが予想され、良好なベネフィットとリスクのバランスが示された。

COMPASS CAD 患者集団における結果は、主要な部分集団において、一貫して示された。（図 9 参照）。

図 9 に、主要な部分集団における有効性主要評価項目の結果を示す。

図 9　COMPASS CAD 患者集団におけるベースラインの特性別にみた有効性主要評価項目の結果（Intent-to-treat 解析対象集団）*



*すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用投与

表 26　COMPASS CAD 患者集団における有効性の結果*

事象	本剤† N=8,313		プラセボ† N=8,261		ハザード比 (95%信頼区間) ‡
	n (%)	発現率 (%/年)	n (%)	発現率 (%/年)	
脳卒中、心筋梗塞、心血管死	347 (4.2)	2.2	460 (5.6)	2.9	0.74 (0.65, 0.86)
脳卒中	74 (0.9)	0.5	130 (1.6)	0.8	0.56 (0.42, 0.75)
心筋梗塞	169 (2.0)	1.0	195 (2.4)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
心血管死	139 (1.7)	0.9	184 (2.2)	1.1	0.75 (0.60, 0.93)
冠動脈心疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血	299 (3.6)	1.9	411 (5.0)	2.6	0.72 (0.62, 0.83)
冠動脈心疾患死§	80 (1.0)	0.5	107 (1.3)	0.7	0.74 (0.55, 0.99)
虚血性脳卒中	56 (0.7)	0.3	114 (1.4)	0.7	0.49 (0.35, 0.67)
急性肢虚血#	13 (0.2)	0.1	27 (0.3)	0.2	0.48 (0.25, 0.93)
心血管死¶、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血	349 (4.2)	2.2	470 (5.7)	3.0	0.73 (0.64, 0.84)
原因を問わない死亡	262 (3.2)	1.6	339 (4.1)	2.1	0.77 (0.65, 0.90)

* ITT 解析対象集団による主要解析

† 投与スケジュール：本剤 2.5mg1 日 2 回又はプラセボ投与のいずれか。すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回投与との併用投与。

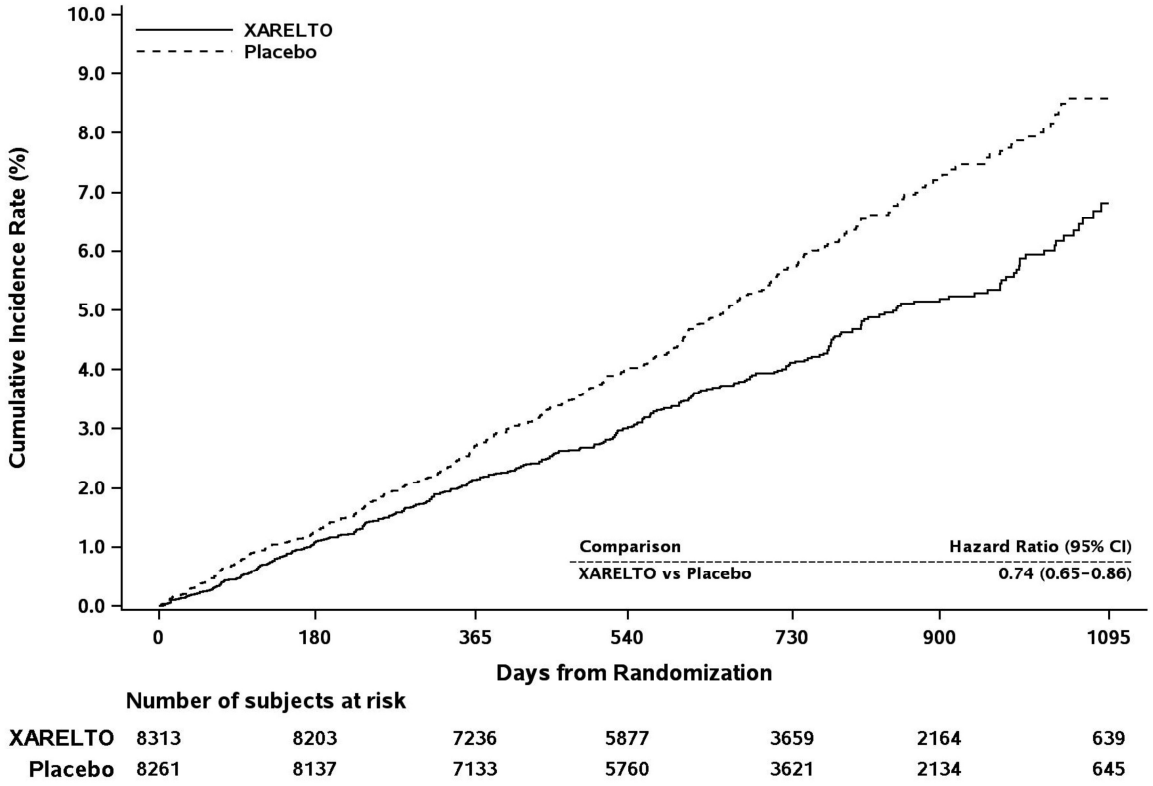
‡ 本剤対プラセボ

§ 冠動脈心疾患死：急性心筋梗塞、心突然死又は心血管処置による死亡

¶ 冠動脈心疾患死、その他の心血管に起因する又は原因不明の死亡を含む心血管死

急性肢虚血は、急性血管インターベンション（薬理学的、末梢動脈手術／再建、末梢血管形成術／ステント又は切断）をもたらす四肢を脅かす虚血と定義される。

図 10　COMPASS CAD 患者集団における主要な有効性の結果（脳卒中、心筋梗塞、心血管死）の初回発現までの時間*



*すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回投与との併用投与。
CI：信頼区間

14.7 PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減

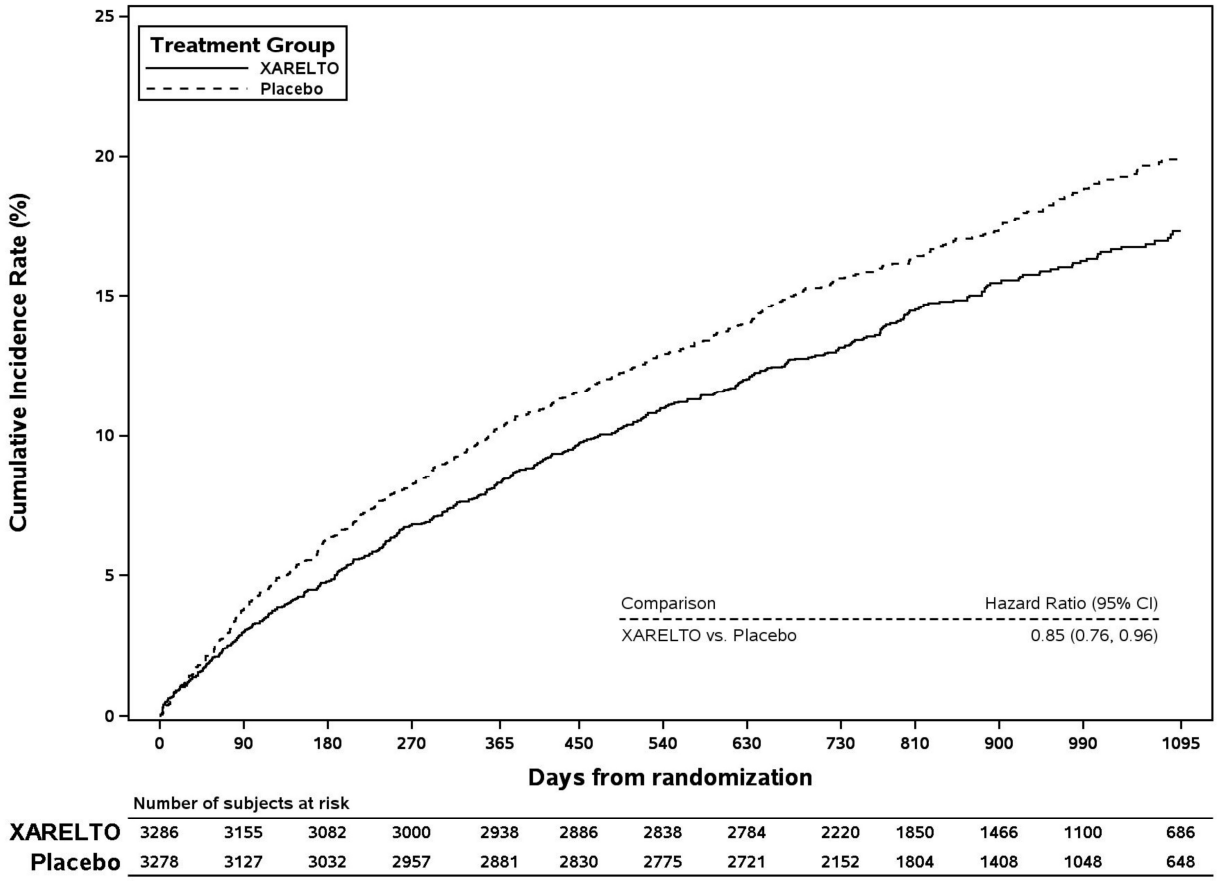
COMPASS 試験において本剤 2.5mg 1 日 2 回又はプラセボ経口投与と基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用療法を受けた PAD 患者（n=4996）（COMPASS PAD 患者集団）における有効性及び安全性を評価した。（「臨床試験（14.6）」の項参照）。

二重盲検、プラセボ対照試験（VOYAGER 試験）[NCT02504216]において、症候性 PAD に対する下肢血行再建術を受けた患者における心血管複合エンドポイント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断）の発現リスクの低減について、本剤の有効性及び安全性が評価された。基礎治療としてアスピリン 100mg 1 日 1 回投与を受けた合計 6,564 人の被験者が、本剤 2.5mg 1 日 2 回経口投与群又はプラセボ群のいずれかに均等に割り付けられた。

適格とされた被験者は、中等度から重度の症候性下肢アテローム硬化性 PAD が確認され、末梢外科的手技及び／又は血管内手技（クロピドグレル併用の有無を問わない）を受けた 50 歳以上の成人患者（クロピドグレルの併用は最長 6 ヵ月まで、治療期間の中央値は 31 日）で、下肢血行再建術の既往歴を有する患者（足関節上腕血圧比 0.85 以下）又は既往歴を有さない患者（足関節上腕血圧比 0.8 以下）であった。6 ヵ月を超えて抗血小板薬 2 剤併用療法、アスピリンとクロピドグレル以外の抗血小板薬又は経口抗凝固薬の追加投与を必要とする患者、頭蓋内出血、脳卒中、一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴を有する患者、eGFR が 15mL/min 未満の患者は除外した。平均年齢は 67 歳で、被験者集団の 20%は 75 歳以上であった。組入れ患者のうち、35%が外科的血行再建術を受け、47%が血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、18%がクロピドグレルの使用なしの被験者であった。追跡期間の中央値は 30.8 カ月であった。

主要複合エンドポイント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、及び血管系の原因による大切断）の発現頻度の低減に関して、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与のプラセボに対する優越性が示された。表 27 に有効性主要評価項目及びその構成要素、図 11 に有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線を示す。有効性副次評価項目について、事前に規定した階層的検定手順に基づき優越性を検証したところ、本剤群で 7 つ評価項目のうち最初の 5 つの評価項目で有意な低下がみられた（表 27）。本剤群ではプラセボ群と比較して、10,000 患者年あたり、有効性評価項目が 181 イベント、TIMI 分類による「大出血」が 29 イベント減少することが予想され、良好なベネフィットとリスクのバランスが示された。

図 11　VOYAGER 試験における有効性主要評価項目（心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、血管系の原因による大切断）の初回発現までの時間*



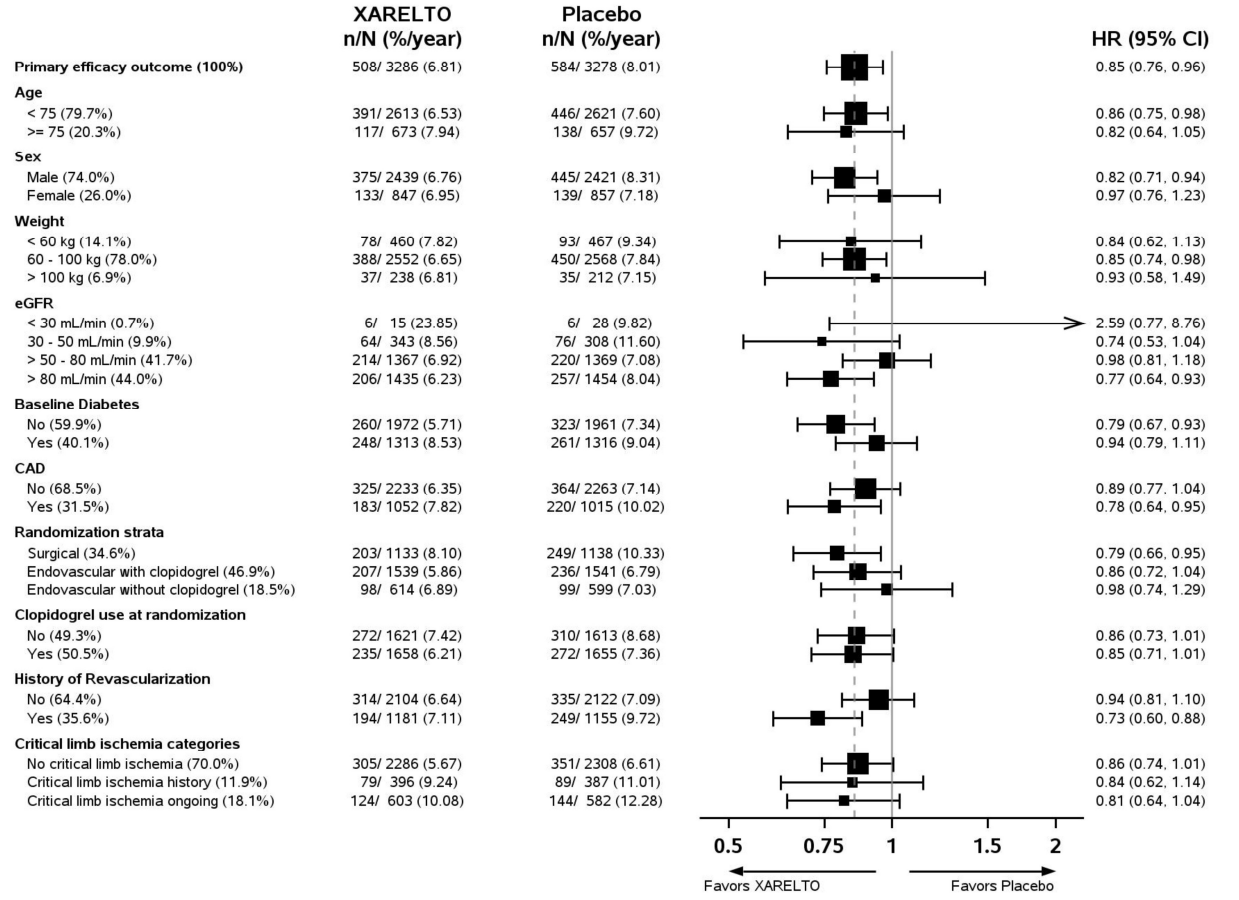
Number of subjects at risk													
XARELTO	3286	3155	3082	3000	2938	2886	2838	2784	2220	1850	1466	1100	686
Placebo	3278	3127	3032	2957	2881	2830	2775	2721	2152	1804	1408	1048	648

* すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回投与との併用投与

図 12 に主要な部分集団における有効性主要評価項目の結果を示す。

複数の解析において偶発的な差異が生じる可能性があるため、サブグループ解析結果は慎重に解釈する必要がある。有効性の主要評価項目において、部分集団間で概ね均一な結果が示されている。

図 12　VOYAGER 試験におけるベースラインの特性別にみた有効性主要評価項目の結果（Intent-to-treat 解析対象集団）*



* すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回投与との併用投与

表 27 に、VOYAGER 試験における事前に規定された有効性イベント発現率及び COMPASS PAD 患者集団における同様の有効性イベント発現率を示す。

表 27　VOYAGER 試験（Intent-to-treat 解析対象集団）及び COMPASS PAD 患者集団における有効性の結果

	VOYAGER			COMPASS PAD		
	本剤 N=3,286	プラセボ N=3,278	ハザード比 (95% CI)* p値†	本剤 N=2,492	プラセボ N=2,504	ハザード比 (95% CI)*
構成要素	発現率 (%/年)			発現率 (%/年)		
5 構成要素の結果（主要な血栓性心血管イベント）‡	6.8	8.0	0.85 (0.76, 0.96) p=0.0085	3.4	4.8	0.71 (0.57, 0.87)
心筋梗塞	1.7	1.9	0.88 (0.70, 1.12)	1.1	1.5	0.76 (0.53, 1.09)

虚血性脳卒中§	0.9	1.0	0.87 (0.63, 1.19)	0.5	0.9	0.55 (0.33, 0.93)
心血管死¶	2.5	2.2	1.14 (0.93, 1.40)	1.4	1.7	0.82 (0.59, 1.14)
急性肢虚血	2.0	3.0	0.67 (0.55, 0.82)	0.4	0.8	0.56 (0.32, 0.99)
血管系の原因による大切断術#	1.3	1.5	0.89 (0.68, 1.16)	0.2	0.6	0.40 (0.20, 0.79)
VOYAGER 試験における有効性副次評価項目結果Þ						
心筋梗塞、虚血性脳卒中、冠動脈心疾患死、ß急性肢虚血、血管系の原因による大切断術	5.8	7.3	0.80 (0.71, 0.91) p=0.0008	2.8	4.2	0.66 (0.53, 0.83)
再発性肢虚血に対する予定外のインデックスイベントの下肢血行再建術à	8.4	9.5	0.88 (0.79, 0.99) p=0.028	N/A	N/A	N/A
血栓症性の冠動脈又は末梢性の血管疾患による入院#	3.5	4.8	0.72 (0.62, 0.85) p＜0.0001	1.7	2.9	0.58 (0.44, 0.77)
心筋梗塞、虚血性脳卒中、全死亡、急性肢虚血、血管系の原因による大切断術	8.2	9.3	0.89 (0.79, 0.99) p=0.029	4.8	6.0	0.80 (0.67, 0.96)
心筋梗塞、全脳卒中、心血管死、急性肢虚血、血管系の原因による大切断術	6.9	8.1	0.86 (0.76, 0.96) p=0.010	3.4	4.9	0.70 (0.57, 0.86)
全死亡	4.0	3.7	1.08 (0.92, 1.27)	2.8	3.1	0.91 (0.72, 1.16)
VTE イベントè	0.3	0.5	0.61 (0.37, 1.00)	0.2	0.3	0.67 (0.30, 1.49)

該当する場合、COMPASS PAD における有効性評価項目は、VOYAGER 試験で事前に規定した評価項目に従って解析した。

* 本剤対プラセボ。

† 両側 p 値

‡ 主要な血栓性血管イベントは、心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断術の複合エンドポイントである。

§ VOYAGER 試験には虚血性脳卒中に原因不明の脳卒中が含まれたが、COMPASS 試験には虚血性脳卒中のみが含まれた。

¶ 冠動脈心疾患死、その他の心血管に起因する死亡又は突然の心停止、原因不明の死亡を含む心血管死

VOYAGER 試験では血管系の原因による大切断術と判定された事象、COMPASS 試験では治験責任医師により報告された事象

Þ VOYAGER 試験の副次評価項目結果は逐次検定した。

ß 冠動脈心疾患死には、心臓突然死、心筋梗塞、又は冠動脈再建術による死亡が含まれる

à COMPASS 試験では、再発性肢虚血に対する予定外のインデックスイベントの下肢血行再建術は検討されなかった。

è VOYAGER 試験では治験責任医師により報告された事象、COMPASS 試験ではで VTE と判定された事象

14.8 小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

本剤による静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減について、生後～18 歳未満までの VTE と確定診断された小児患者 500 例を対象とした多施設共同、非盲検、実薬対照、無作為化試験（EINSTEIN Junior 試験[NCT02234843]）で評価した。12 歳から 18 歳未満の小児 276 例、6 歳から 12 歳未満の小児 101 例、2 歳から 6 歳未満の小児 69 例、2 歳未満の小児 54 例を対象とした。生後 6 ヵ月未満の患者で、出生時の在胎週数 37 週未満、経口栄養の期間が 10 日未満、体重 2.6kg 未満の患者は除外した。

インデックスイベントの VTE は、中心静脈カテーテル関連 VTE（CVC-VTE）、脳静脈及び静脈洞血栓症（CVST）並びに DVT 及び PE を含むその他すべての VTE〔非中心静脈カテーテル関連 VTE（non-CVC-VTE）〕に分類した。

患者は、未分画ヘパリン（UFH）、低分子量ヘパリン（LMWH）又はフォンダパリヌクス（FPX）で治療用量による初期治療を少なくとも 5 日間受け、体重で調整した用量の本剤（成人では 20mg/日の用量に相当する用量）又は対照薬（UFH、LMWH、FPX 又は VKA）のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為割付けされた。主要投与期間は、3 ヵ月（2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では 1 ヵ月）であった。ベースライン時及び主要投与期間終了時に画像診断検査を実施した。必要に応じて 12 ヵ月まで（2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月）まで投与を継続することができる。

表 28 に有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を示す。

表 28:　EINSTEIN Junior 試験における有効性結果－最大解析集団（FAS）

評価項目	Xarelto* N=335 N（%） (95% CI)†	対照薬‡ N=165 n（%） (95% CI)†	Xarelto vs. 対照薬 リスク差 (95% CI)§	Xarelto vs. 対照薬 ハザード比 (95% CI)
有効性主要評価項目： 再発性症候性 VTE の発現頻度	4（1.2） (0.4%, 3.0%)	5（3.0） (1.2%, 6.6%)	-1.8% (-6.0%, 0.6%)	0.40 (0.11, 1.41)
有効性副次評価項目： 「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の発現頻度	5（1.5） (0.6%, 3.4%)	6（3.6） (1.6%, 7.6%)	-2.1% (-6.5%, 0.6%)	

* 投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量（成人における 20 mg1 日 1 回投与時の曝露量に相当）又は対照薬のいずれかの投与群に 2:1 の割合で割付ける。
† 発現割合に対する信頼区間（CI）は Blyth-Still-Casella 法により算出する。
‡ 未分画ヘパリン（UFH）、低分子量ヘパリン（LMWH）、フォンダパリヌクス(FPX)又はビタミン K 拮抗薬（VKA）
§ 発現割合の差に対する信頼区間（CI）は Agrest-Min による非層別正確法により算出した。

VTE の再発を伴わない画像検査上の血栓像の正常化は、本剤群の小児 335 例中 128 例（38.2%、95%信頼区間　33.0%、43.5%）、対照薬群の小児 165 例中 43 例（26.1%、95%信頼区間 19.8%、33.0%）で認められた。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は、本剤群の小児 335 例中 4 例（1.2%、95%信頼区間　0.4%、3.0%）及び対照薬群の小児 165 例中 7 例（4.2%、95%信頼区間　2.0%、8.4%）で認められた。

14.9 Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防

第Ⅲ相試験（UNIVERSE〔NCT02846532〕）において Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。UNIVERSE 試験は、前向き、非盲検、実薬対照、多施設、2-part 試験で、本剤の単回及び反復経口投与時における PK 特性の評価（Part A）及び 2～8 歳の Fontan 手術後の機能的単心室症の小児に血栓予防を目的として本剤を 12 ヵ月間投与したときの安全性及び有効性のアスピリンとの比較評価（Part B）を目的とした。Part B の患者は、体重で調整した用量の本剤（成人における 10mg/日に相当する用量）又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。eGFR が 30ml/min/1.73m2 未満の患者は除外した。

Fontan 手術から本剤の初回投与までの期間の中央値は、Part A で 4 日（範囲：2～61 日）、Part B で 34 日（範囲：2～124 日）であったのに対し、アスピリン投与開始までの期間の中央値は 24 日（範囲：2～117 日）であった。

表 29 に有効性主要評価項目結果を示す。

表 29　UNIVERSE 試験における有効性結果－最大解析集団（FAS）

	Part A*		Part B†	
評価項目	**Xarelto N=12 n（%） (95% CI)‡**	**Xarelto§ N=64 N（%） (95% CI)‡**	**アスピリン§ N=34 n（%） (95% CI)‡**	**Xarelto vs. アスピリン リスク差 (95% CI)¶**
有効性主要評価項目： あらゆる血栓性イベント	1（8.3） (0.4%, 34.9%)	1（1.6） (0.1%, 7.8%)	3（8.8） (2.4%, 22.2%)	-7.3% (-21.7%, 1.1%)
虚血性脳卒中	0 (0.0%, 23.6%)	0 (0.0%, 5.6%)	1（2.9） 0.2%, 15.1%)	-2.9% (-16.2%, 2.9%)
肺塞栓症	0 (0.0%, 23.6%)	1（1.6） (0.1%, 7.8%)	0 (0.0%, 9.0%)	1.6% (-9.9%, 8.4%)
静脈血栓症	1（8.3） (0.4%, 34.9%)	0 (0.0%, 5.6%)	2（5.9） (1.1%, 18.8%)	-5.9% (-20.6%, -0.1%)

* Part A：単一群、非ランダム化
† Part B：本剤群又はアスピリン群に 2：1 の割合で割付ける。
‡ 発現割合に対する信頼区間（CI）は Blyth-Still-Casella 法により算出する。
§ 投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量（成人における 10 mg1 日 1 回投与時の曝露量に相当）又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2:1 の割合で無作為割付けする。
¶ 発現割合の差に対する信頼区間（CI）は Agresti-Min による非層別正確法により算出した。

16　供給製剤、保存及び取扱い上の注意

Xarelto （リバーロキサバン）錠は、以下の製剤及び包装で供給される。

- 2.5mg 錠は円形、淡黄色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「2.5」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-577-60	60 錠入りボトル包装
NDC 50458-577-18	180 錠入りボトル包装
NDC 50458-577-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-580-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-580-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-580-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-578-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 20mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-579-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-89	1000 錠入り大容量ボトル包装
NDC 50458-579-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- DVT 治療及び PE 治療用スターターパック：

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

XARELTO®（リバーロキサバン）ドライシロップは、以下の含量及び包装で供給される。

NDC 50458-575-01	2 本の経口投与用シリンジ、白色～灰白色のリバーロキサバン顆粒 155mg 入りの褐色ガラスボトル。精製水 150mL で懸濁後、1mL 中にリバーロキサバン 1mg を含有する。

溶解後の懸濁液は、ボトルに記載した「廃棄日」後に廃棄する。

錠剤、顆粒剤、懸濁液の保管:

20～25℃（68～77°Ｆ）の室温で保存すること。15～30℃（59～86°F）の範囲における逸脱は許容される（米国薬局方「室温の管理」の項参照）。

小児の手の届かない所に保管すること。

顆粒又は溶解した懸濁液を凍結しないこと。

17　患者に提供する情報

錠剤については、患者向けガイド（Medication Guide）の FDA 承認版（省略）を参照するように患者本人及び／又は介護者に指導すること。

懸濁剤については、患者向けガイド（Medication Guide）及び使用上の注意（Instructions for Use）の FDA 承認版（省略）を参照するように患者本人及び／又は介護者に指導すること。

適用上の注意

- 本剤を指導されたとおりの方法で服用するよう、患者に指導すること。
- 医療従事者に相談することなく、本剤の服用を中止することのないよう、患者に指導すること。

<u>成人</u>

- 心房細動患者には、本剤を夕食後に 1 日 1 回服用するよう、指導すること。
- DVT 又は PE の患者の初期治療には、本剤 15mg 錠又は 20mg 錠を、毎日ほぼ同時刻に、食後に服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 6 ヵ月以上の初期治療完了後において、DVT 及び／又は PE の再発リスクが継続している患者には、本剤 10mg 錠を 1 日 1 回服用するよう、指導すること。その際、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 錠剤をそのまま嚥下できない患者には、本剤を粉砕し、少量のアップルソースと混ぜて服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.6）」の項参照）。
- 経鼻胃管又は胃瘻を必要とする患者には、患者本人又は介護者に対して、経管投与前に本剤を粉砕し、少量の水と混ぜて服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.6）」の項参照）。
- 服用を忘れた場合は、「処方者向け情報」で指示された用法及び用量で本剤の服用を継続するよう、患者に指導すること（「用法及び用量（2.5）」の項参照）。

小児

- 成人の介護者が投与すること。介護者に元のカートンに同梱されているシリンジを使用するよう指導すること。
- 食事と共に服用する必要性について介護者に指導すること（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。
- 介護者に錠剤を分割して錠剤用量としないよう指導すること（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。
- 投与 30 分以内に患者が本剤を吐き出したり嘔吐した場合は、その回の量を追加服用させること。ただし、投与 30 分以上後に嘔吐した場合は、追加服用させず、次回の服用時刻に 1 回分を服用させること。患者が嘔吐や吐出を繰り返す場合、介護者は直ちに主治医に連絡すること（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。
- 錠剤をそのまま服用することができない小児には、Xarelto ドライシロップを懸濁して投与できる。

- 服用を忘れた場合は、「処方者向け情報」で指示された用法及び用量で本剤の服用を継続するよう、患者に指導すること（「用法及び用量（2.5）」の項参照）。

出血リスク

- 異常な出血又は打撲傷を認めた場合には、医師に連絡するよう、患者に指導すること。本剤の服用時には、通常よりも止血に時間を要し、打撲傷又は出血が起こりやすいことを、患者に伝えること。（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。
- 脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺を受けている患者、特に、NSAIDs 又は抗血小板剤の併用をさらに受けている患者には、背部痛、錯感覚、感覚鈍麻（特に下肢における症状）及び筋力低下、便又は尿失禁等、脊髄又は硬膜外の血腫の徴候又は症状の発現に注意し、これらの症状のいずれかが認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること（「警告（Boxed Warning）」の項参照）。

手術及びインターベンション

患者が歯科治療も含め、インターベンションを受ける場合は、必ず医療従事者に本剤を服用していることを連絡するよう、指導すること。

併用薬剤及びハーブ

患者が医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブを服用中又は服用を予定している場合は、医師又は歯科医師が相互作用について評価できるように、必ず連絡するよう、指導すること（「相互作用（7）」の項参照）。

妊娠及び妊娠に関連する出血

- 患者が本剤服用中に妊娠した、あるいは妊娠を希望する場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。
- 妊娠中の患者が本剤服用中に出血又は失血の徴候を認めた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）

授乳

患者が本剤服用中に授乳する、あるいは授乳することを考えている場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.2）」の項参照）。

生殖能を有する女性及び男性

生殖能を有する患者が本剤を服用する必要がある場合は、妊娠計画について医師と相談すること（「特殊集団における使用（8.3）」の項参照）。

原薬の製造国：ドイツ

販売者：　Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560
ライセンス提供者：　Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011-2021

Company Core Data Sheet

Xarelto *

Rivaroxaban in adult patients
(VTEp, ACS, CAD or PAD, PADrevasc) #

2.5 mg film-coated tablets
10 mg film-coated tablets

Version [redacted]
[redacted] dated: [redacted] 20[redacted]

For information only
<Italic text in brackets is explanatory only.>
{Text to be selected or filled in as appropriate.}
<Section numbering is optional>
<If a statement is valid for one indication only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications>

* examples for national trade names: Xarelto
# VTEp: venous thromboembolism (VTE) prevention; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; PADrevasc: after recent revascularization procedure due to symptomatic PAD

2~19頁は非公表のため省略