## 1.7　同種同効品一覧表

本承認申請の品目は、イグザレルト錠 2.5 mg、効能・効果は「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」（以下、PAD）である。これまでに国内では、イグザレルト錠及び細粒分包が、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）及び「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（VTE-T）の効能・効果において既に承認を取得している。また、口腔内崩壊錠（OD 錠）が剤形追加に係る医薬品として 2020 年 8 月に承認されており、イグザレルトドライシロップ小児用についても効能・効果「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」として 2021 年 1 月に承認された。

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

さらに下記薬剤もリバーロキサバンの同種同効品として追加し、表 1.7- 1　同種同効品一覧に記載し、添付文書の原文を添付する。

| | |
|---|---|
| • アスピリン： | 国内ガイドライン（「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」[1)]）において、症候性下肢閉塞性動脈硬化症患者に対して脳心血管イベント予防のために投与することが推奨されており、試験 17454（VOYAGER 試験）で基礎治療として使用した。 |
| • ワルファリンカリウム： | 「血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防」の効能・効果で承認されており、保険適用上、PAD における血栓・塞栓形成の抑制（血栓症の予防）に使用可能である。 |
| • シロスタゾール：<br>• サルポグレラート塩酸塩：<br>• ベラプロストナトリウム： | 「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」[a]の効能・効果で承認されており、PADの症状改善に用いられる。<br>[a] シロスタゾールの効能・効果。サルポグレラート塩酸塩、ベラプロストナトリウムも同様の効能・効果である。 |
| • クロピドグレル硫酸塩： | 「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果で承認されている。 |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧**

| 一般的名称 | リバーロキサバン<br>(Rivaroxaban) | リバーロキサバン<br>(Rivaroxaban) | リバーロキサバン<br>(Rivaroxaban) |
|---|---|---|---|
| 販売名 | イグザレルト錠 2.5mg | イグザレルト®錠 10mg<br>イグザレルト®錠 15mg<br>イグザレルト®細粒分包 10mg<br>イグザレルト®細粒分包 15mg<br>イグザレルト®OD 錠 10mg<br>イグザレルト®OD 錠 15mg | イグザレルト®ドライシロップ小児用 51.7 mg<br>イグザレルト®ドライシロップ小児用 103.4 mg |
| 会社名 | バイエル薬品株式会社 | バイエル薬品株式会社 | バイエル薬品株式会社 |
| 効能又は効果 | • 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 | 成人<br>• 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制<br>• 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制<br>小児<br>• 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 | • 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 |
| 添付文書改訂日 | — | 2021 年 1 月 | 2021 年 1 月 [a] |
| 備考 | — | — | — |

[a] 添付文書作成日

| 一般的名称 | アスピリン<br>(Aspirin) | ワルファリンカリウム<br>(Warfarin Potassium) |
|---|---|---|
| 販売名 | バイアスピリン錠®100mg | ワーファリン錠 0.5mg<br>ワーファリン錠 1mg<br>ワーファリン錠 5mg<br>ワーファリン顆粒 0.2% |
| 会社名 | バイエル薬品株式会社 | エーザイ株式会社 |
| 効能又は効果 | • 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制<br>・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）<br>・心筋梗塞<br>・虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）<br>• 冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制<br>• 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む） | • 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防 |
| 添付文書<br>改訂日 | 2021 年 2 月 | 2019 年 7 月 |
| 備考 | — | — |

| 一般的名称 | シロスタゾール<br>(Cilostazol) | クロピドグレル硫酸塩<br>(Clopidogrel Sulfate) |
|---|---|---|
| 販売名 | プレタール®OD 錠 50mg<br>プレタール®OD 錠 100mg<br>プレタール®散 20% | プラビックス錠®25mg<br>プラビックス錠®75mg |
| 会社名 | 大塚製薬株式会社 | サノフィ株式会社 |
| 効能又は効果 | • 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善<br>• 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制 | • 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制<br>• 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患<br>急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）<br>安定狭心症、陳旧性心筋梗塞<br>• 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 |
| 添付文書<br>改訂日 | 2019 年 10 月 | 2020 年 12 月 |
| 備考 | — | — |

| 一般的名称 | サルポグレラート塩酸塩<br>(Sarpogrelate Hydrochloride) | ベラプロストナトリウム<br>(Beraprost sodium) |
|---|---|---|
| 販売名 | アンプラーグ®錠 50mg<br>アンプラーグ®錠 100mg<br>アンプラーグ®細粒 10% | プロサイリン®錠 20 |
| 会社名 | 田辺三菱製薬株式会社 | 科研製薬株式会社 |
| 効能又は効果 | • 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善 | • 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善<br>• 原発性肺高血圧症 |
| 添付文書<br>改訂日 | 2020 年 3 月 | 2015 年 7 月 |
| 備考 | — | — |

## 参考文献

1)日本循環器学会ほか合同研究班（班長：宮田哲郎）、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）

＊＊2021年1月改訂（第3版、効能変更）
＊2020年2月改訂

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤
リバーロキサバン錠
処方箋医薬品注）

# イグザレルト®錠10mg
# イグザレルト®錠15mg

Xarelto tablets 10mg/15mg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D5

## 1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］

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

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

＊＊2.6 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］

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

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

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

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

## 4．効能又は効果

＊＊成人

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

＊＊小児

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5．効能又は効果に関連する注意

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

＊＊5.2 小児では、本剤は急性期への適切な初期治療(ヘパリン投与等)が5日以上なされた後に投与すること。
5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。

## 6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉
通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg1日1回に減量する。
＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
成人
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。
＊＊小児
通常、体重30kg以上の小児にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉
7.1 クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与する。[9.2.3、16.6.1、17.1.1参照]
7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。[9.2.2、16.6.1参照]
＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
＊＊7.3 体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。体重30kg以上で本剤(錠剤)の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。[1.1、11.1.1参照]
8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.1参照]
8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。[1.1、11.1.1参照]
8.4 抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[1.1、10.2、11.1.1参照]
8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。[1.1、11.1.1参照]
＊＊8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。
・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。[16.7.9参照]
・注射剤の抗凝固剤(ヘパリン等)から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。(小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを2日間併用した後にPT-INRを測定し、2.0以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。)なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。
8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[11.1.3参照]
8.8 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。
＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
＊＊8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症(成人では、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。[17.1.3-17.1.5参照]
＊＊8.10 特に成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。
＊＊8.11 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。[16.7.9参照]
＊＊8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15mg1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導すること。この場合、一度に2回分を服用させてもよい。翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること。
＊＊8.13 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊＊9.1.1 出血リスクが高い患者
以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1参照]
・止血障害のある患者(血小板減少症等)
・凝固障害のある患者
・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者
・コントロールできない重症の高血圧症の患者
・血管性網膜症の患者
・活動性悪性腫瘍の患者

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

**9.1.2 低体重の患者**

出血の危険性が増大することがある。

**9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者**

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

**9.2 腎機能障害患者**

**＊＊9.2.1 腎不全の患者**

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

**＊＊9.2.2 重度の腎障害患者**

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

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

**＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

**＊＊9.2.3 中等度の腎障害のある患者**

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

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者**

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3参照]

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

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

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性(ラット)[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加(ウサギ)[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化(ラット)[3]が報告されている。[2.5参照]

**9.6 授乳婦**

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

**9.7 小児等**

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

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

**9.8 高齢者**

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

## 10. 相互作用

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

**＊＊10.1 併用禁忌(併用しないこと)**

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

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤(エノキサパリンナトリウム等)、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>[16.7.5、16.7.9参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.4、16.7.6-16.7.8参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラーゼ等) | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| ＊＊フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>[16.7.2参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。 |
| ＊＊クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>[16.7.3参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>[16.7.4参照] | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |
| フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### ＊＊11.1.1 出血

頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.07%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.24%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.26%)、胃腸出血(0.74%)、メレナ(0.53%)、上部消化管出血(0.37%)、下部消化管出血(0.21%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。[1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照]

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

**11.1.3 間質性肺疾患**(頻度不明)

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

**11.1.4 血小板減少**(頻度不明)

**11.2 その他の副作用**

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### ＊＊13.2 処置

抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## ＊15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

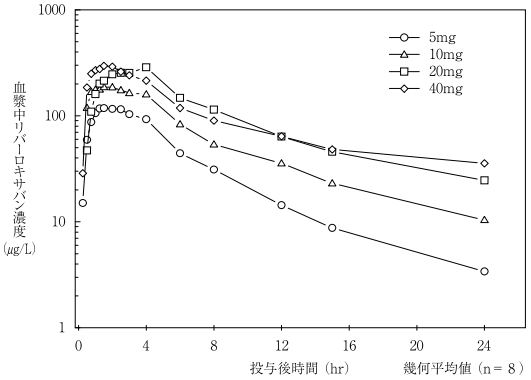
**15.1.2** 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

**16.1.1 単回投与**

日本人若年健康成人男子32例にリバーロキサバン5、10、20又は40mg[注)]を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後0.5～4時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。リバーロキサバンの1回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。[13.2参照]




| 投与量 | AUC (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|
| 5mg | 815.5(13.2) | 141.3(14.5) | 1.4(0.5～2.5) | 5.7(19.8) |
| 10mg | 1564(24.5) | 226.9(18.7) | 1.4(0.5～4.0) | 7.1(35.3) |
| 20mg | 2777(26.9) | 341.7(29.6) | 3.3(0.5～4.0) | 8.9(50.1) |
| 40mg | 3051(21.3) | 329.4(26.1) | 1.4(0.5～2.0) | 12.6(40.0) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=8

**16.1.2 反復投与**

日本人高齢男女36例に、リバーロキサバン10、15又は20mg[注)]を1日1回7日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。[13.2参照]

| 投与量 | 測定日 | AUC(0-24)<br>(μg・h/L) | Cmax<br>(μg/L) | tmax※<br>(h) | t1/2<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg | 1日目 | 1443(21.0) | 232.6(18.7) | 3.0(1.0～4.0) | 5.7(18.2) |
| | 7日目 | 1533(14.9) | 246.9(10.6) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(41.2) |
| 15mg | 1日目 | 2080(26.7) | 347.6(23.0) | 4.0(1.0～4.0) | 6.3(35.1) |
| | 7日目 | 2243(21.1) | 330.6(20.8) | 3.5(0.5～4.0) | 8.7(26.9) |
| 20mg | 1日目 | 2419(24.6) | 391.2(21.2) | 2.5(2.0～4.0) | 6.1(20.8) |
| | 7日目 | 2839(20.9) | 398.5(24.8) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(23.6) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=12

症候性深部静脈血栓症(DVT)患者及び肺塞栓症(PE)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった[6]。

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

幾何平均値(幾何CV(%))
※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

#### 16.2.2 食事の影響

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

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

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

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

#### 16.3.2 タンパク結合率

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

### 16.4 代謝

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

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に[$^{14}$C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された(外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

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

#### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類A 8例)では、リバーロキサバン10mgを投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり(AUCは1.2倍上昇)、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類B 8例)では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Ⅹa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT(秒)も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない(外国人データ)。[2.4、9.3.2参照]

#### ＊＊16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者(18歳未満)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン20mg注)(日本人成人にリバーロキサバン15mg)を1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

| 用法 | 年齢 | n | AUC(0-24),ss<br>(μg・h/L) | Cmax,ss<br>(μg/L) | Ctrough,ss<br>(μg/L) | t1/2<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1日1回 | 12～<18※1 | 173 | 2120<br>(26.4) | 238<br>(20.0) | 20.7<br>(45.9) | 4.17<br>(19.1) |
| | 6～<12※1 | 29 | 1960<br>(31.8) | 247<br>(23.1) | 15.4<br>(56.4) | 3.44<br>(21.6) |
| 1日2回 | 12～<18※2 | 1 | 1770 | 123 | 30.5 | 3.76 |
| | 6～<12※1 | 38 | 1960<br>(32.0) | 148<br>(25.5) | 27.5<br>(51.4) | 3.11<br>(18.4) |
| | 2～<6※2 | 39 | 2370<br>(42.2) | 185<br>(31.8) | 30.6<br>(72.3) | 2.90<br>(25.1) |
| | 0.5～<2※2 | 4 | 1640<br>(49.4) | 156<br>(39.8) | 12.6<br>(82.8) | 1.92<br>(19.6) |
| 1日3回 | 2～<6※2 | 5 | 2480<br>(30.9) | 162<br>(25.4) | 41.2<br>(46.6) | 2.24<br>(15.9) |
| | 0.5～<2※2 | 18 | 1890<br>(34.4) | 132<br>(27.2) | 26.2<br>(57.0) | 1.89<br>(21.3) |
| | 生後～<0.5※2 | 13 | 1590<br>(29.6) | 119<br>(24.1) | 18.5<br>(50.4) | 1.61<br>(17.8) |

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

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

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

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

#### 16.7.4 リファンピシン

健康成人男子18例にリファンピシン(開始用量150mgより600mgまで漸増)とリバーロキサバン20mg注)を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子10例にエノキサパリン4000IUとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第Ⅹa因子活性は相加的に増加したが、PT及びaPTTには影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.6 アスピリン
健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.7 クロピドグレル
健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.8 ナプロキセン
健康成人男子11例にナプロキセン500mg1日1回反復投与時にリバーロキサバン15mgを併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.9 ワルファリン
日本人健康成人男子12例(*VKORC1*遺伝子1639位のAアレルがホモ接合体を有している被験者)にワルファリンを反復投与し、PT-INRが2.0～3.0に到達した後に、リバーロキサバン15mgを1日1回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Xa因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能(ETP)への影響は相加的であったが、PT及びPT-INRのピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ2.3倍及び2.9倍になった。リバーロキサバン投与開始後3日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。[8.6、8.11、10.2参照]

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

＊＊注)本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 17. 臨床成績
### 17.1 有効性及び安全性に関する試験
**〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉**

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

非弁膜症性心房細動患者1278例(安全性解析対象例数)に対して本剤15mg(CLcr：30～49mL/minの患者には10mg)1日1回(QD)又はワルファリンカリウム(目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0、70歳以上は1.6～2.6)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群498.9日、ワルファリン群481.1日であった。有効性主要評価項目は本剤群637例中11例、ワルファリン群637例中22例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.26及び2.61(/100患者年)であった(ハザード比(HR)：0.49、95%信頼区間(CI)：0.24～1.00、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年) | ワルファリン (N=639) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 11(1.26) | 22(2.60) | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目1※2 | 16(1.83) | 24(2.84) | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 19(2.17) | 25(2.96) | 0.74 (0.41～1.34) |
| 脳卒中 | 10(1.14) | 21(2.48) | 0.46 (0.22～0.98) |
| 虚血性脳卒中 | 7(0.80) | 17(2.01) | 0.40 (0.17～0.96) |
| 出血性脳卒中 | 3(0.34) | 4(0.47) | 0.73 (0.16～3.25) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 1(0.11) | 1(0.12) | 0.99 (0.06～15.8) |
| 心筋梗塞 | 3(0.34) | 1(0.12) | 2.92 (0.30～28.1) |
| 心血管死 | 6(0.68) | 2(0.24) | 2.96 (0.60～14.7) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)
※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント
※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント
※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ18.04及び16.42(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR：1.11、95%CI：0.87～1.42、非劣性の許容限界値：HR2.0)[7]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年) | ワルファリン (N=639) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 138(18.04) | 124(16.42) | 1.11 (0.87～1.42) |
| 重大な出血 | 26(3.00) | 30(3.59) | 0.85 (0.50～1.43) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 119(15.42) | 99(12.99) | 1.20 (0.92～1.56) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)
※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は639例中326例(51.0%)に認められ、主な副作用は、鼻出血88例(13.8%)、皮下出血50例(7.8%)、歯肉出血40例(6.3%)、血尿24例(3.8%)、結膜出血23例(3.6%)、尿中血陽性18例(2.8%)、貧血17例(2.7%)、創傷出血15例(2.3%)、喀血14例(2.2%)、口腔内出血12例(1.9%)、痔出血11例(1.7%)、便潜血陽性9例(1.4%)、網膜出血7例(1.1%)、メレナ7例(1.1%)、便潜血7例(1.1%)、出血7例(1.1%)等であった。

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

非弁膜症性心房細動患者14236例(安全性解析対象例数)に対して本剤20mg(CLcr：30～49mL/minの患者には15mg)QD[注)]又はワルファリンナトリウム(PT-INR：2.0～3.0)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群572.2日、ワルファリン群579.9日であった。有効性主要評価項目は本剤群6958例中188例、ワルファリン群7004例中241例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.71及び2.16(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR：0.79、95%CI：0.66～0.96、非劣性の許容限界値：HR1.46、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7061) n (/100患者年) | ワルファリン (N=7082) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189(1.70) | 243(2.15) | 0.79 (0.65～0.95) |

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7061) n (/100患者年) | ワルファリン (N=7082) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性副次的評価項目1※2 | 346(3.11) | 410(3.63) | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 433(3.91) | 519(4.62) | 0.85 (0.74～0.96) |
| 脳卒中 | 184(1.65) | 221(1.96) | 0.85 (0.70～1.03) |
| 虚血性脳卒中 | 149(1.34) | 161(1.42) | 0.94 (0.75～1.17) |
| 出血性脳卒中 | 29(0.26) | 50(0.44) | 0.59 (0.37～0.93) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 5(0.04) | 22(0.19) | 0.23 (0.09～0.61) |
| 心筋梗塞 | 101(0.91) | 126(1.12) | 0.81 (0.63～1.06) |
| 心血管死 | 170(1.53) | 193(1.71) | 0.89 (0.73～1.10) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下、1施設分の症例を集計から除外)

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n (/100患者年) | ワルファリン (N=7125) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475(14.91) | 1449(14.52) | 1.03 (0.96～1.11) |
| 重大な出血 | 395(3.60) | 386(3.45) | 1.04 (0.90～1.20) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 1185(11.80) | 1151(11.37) | 1.04 (0.96～1.13) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は7111例中2096例(29.5%)に認められ、主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。

**＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人)**

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

症候性の急性DVT患者59例(安全性解析対象例数)中22例及び25例に対して、初期3週間は本剤10mg又は15mg1日2回(BID)、その後は15mgQDが、急性症候性PE患者37例(安全性解析対象例数)中30例に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は15mgQDがいずれも食後に投与された。対照薬として最低初期5日間未分画ヘパリン(aPTT：正常対照の1.5～2.5倍)静注との併用下でワルファリンカリウム(目標PT-INR：1.5～2.5)が投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤10mgBID→15mgQD群191.8日、15mgBID→15mgQD群186.8日、対照薬群192.1日であり、急性PE患者で本剤群204.7日、対照薬群213.0日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

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

有効性主要評価項目(症候性DVT又はPEの複合エンドポイント)は、急性DVT患者では本剤15mgBID→15mgQD群の25例中1例(4.0%)にPEが認められ、他群には認められなかった。急性PE患者では本剤群30例及び対照薬群7例のいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現は認められなかった(ITT解析対象集団)。

安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン | | 対照薬※1 (N=12) n(%) | リバーロキサバン | 対照薬※1 (N=7) n(%) |
| | 10mg BID→15mg QD (N=22) n(%) | 15mg BID→15mg QD (N=25) n(%) | | 15mg BID→15mg QD (N=30) n(%) | |
| 安全性主要評価項目※2 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |
| 重大な出血 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |

BID：1日2回、QD：1日1回(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

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

※2：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたDVT患者22例中8例(36.4%)及び25例中7例(28.0%)、並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたPE患者30例中15例(50.0%)に認められた。合計77例中30例(39.0%)に認められた副作用で主なものは皮下出血8例(10.4%)、鼻出血6例(7.8%)、血便排泄4例(5.2%)等であった。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)**

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

症候性の急性DVT患者3429例及び急性PE患者4817例(安全性解析対象例数)に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は20mgQD[注)]が食後に投与、又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kgBID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬(目標PT-INR：2.0～3.0)の標準治療が対照薬として投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤群194.4日、対照薬群188.2日、急性PE患者で本剤群216.9日、対照薬群214.9日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※：抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬(ヘパリン又はフォンダパリヌクス)の投与は可とした。急性DVT患者では、本剤群の1731例中1264例及び対照薬群の1718例中1213例で、急性PE患者では、本剤群の2419例中2237例、対照薬群2413例中2223例で非経口抗凝固薬の前投与があった(ITT解析対象集団)。なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6～12時間の間又は1日1回投与終了後12～24時間の間に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12～24時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目の発現頻度は、急性DVT患者では本剤群2.1%、対照薬群3.0%(HR：0.68、95%CI：0.44～1.04)、急性PE患者ではそれぞれ2.1%及び1.8%であり、いずれにおいても本剤の標準治療に対する非劣性が検証された(HR：1.12、95%CI：0.75～1.68、非劣性の許容限界値：DVT及びPEともHR2.0、ITT解析対象集団)。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン (N=1731) n(%) | 対照薬※1 (N=1718) n(%) | リバーロキサバン (N=2419) n(%) | 対照薬※1 (N=2413) n(%) |
| 有効性主要評価項目※2 | 36(2.1) | 51(3.0) | 50(2.1) | 44(1.8) |
| 症候性PE | 20(1.2) | 18(1.0) | 23(1.0) | 20(0.8) |
| PE(死亡)※3 | 4(0.2) | 6(0.3) | 11(0.5) | 7(0.3) |
| 症候性DVT | 14(0.8) | 28(1.6) | 18(0.7) | 17(0.7) |
| 症候性PE及びDVTの併発 | 1(<0.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(<0.1) |

(ITT解析対象集団)

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回皮下投与との併用下でビタミンK拮抗薬(ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0)を継続投与

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

※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

急性DVT患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群8.1%、対照薬群8.1%(HR：0.97、95%CI：0.76～1.22)、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0.8%及び1.2%であった(HR：0.65、95%CI：0.33～1.28)。急性PE患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群10.3%、対照薬群11.4%(HR：0.90、95%CI：0.76～1.07)、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ1.1%及び2.2%であった(HR：0.49、95%CI：0.31～0.79)[11),12)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン (N=1718) n(%) | 対照薬※1 (N=1711) n(%) | リバーロキサバン (N=2412) n(%) | 対照薬※1 (N=2405) n(%) |
| 安全性主要評価項目※2 | 139(8.1) | 138(8.1) | 249(10.3) | 274(11.4) |
| 重大な出血 | 14(0.8) | 20(1.2) | 26(1.1) | 52(2.2) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 129(7.5) | 122(7.1) | 228(9.5) | 235(9.8) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回との併用下でビタミンK拮抗薬(ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0)を継続投与

※2：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1718例及びPE患者2412例にそれぞれ401例(23.3%)及び776例(32.2%)に認められた。合計4130例中1177例(28.5%)に認められた副作用で主なものは、鼻出血240例(5.8%)、月経過多101例(2.4%)、挫傷81例(2.0%)、歯肉出血77例(1.9%)、血尿76例(1.8%)、喀血75例(1.8%)、直腸出血66例(1.6%)、血腫60例(1.5%)、頭痛56例(1.4%)、腟出血44例(1.1%)等であった。

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

**＊＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(小児)**

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

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

※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。

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

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

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

(最大の解析対象集団。主要投与期間中)

※1：再発性症候性VTEの発現頻度

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

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

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

(安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間)

※1：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

本試験では、日本人小児の急性VTE患者6例(本剤群4例(生後0.6ヵ月～4.2歳、2.7～12.7kg)、対照群2例(生後0.9ヵ月～1.5歳、3.0kg～8.7kg))が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認め

られなかった。また、本剤群4例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血1例のみであった。

＊＊注)本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Ｘa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ｘa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[14)-16)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン(Rivaroxaban)

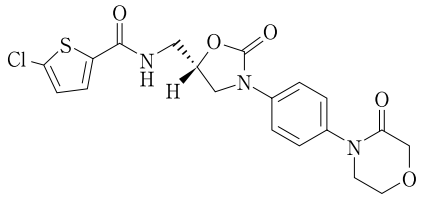
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22．包装

〈イグザレルト錠10mg〉

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

〈イグザレルト錠15mg〉

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

## 23．主要文献


1)社内資料: 妊娠ラットにおける胎盤通過性(2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6)
2)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.2.2)
3)社内資料: ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3)
4)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌(2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4)
＊5)Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6)社内資料: 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7)社内資料: 日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.46)
8)社内資料: 非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.47)
9)社内資料: 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験(2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4)
10)社内資料: 日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験(2015年9月24日承認、CTD2.7.6.5)
11)社内資料: 急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験(2015年9月24日承認、CTD2.7.6.1)
12)社内資料: 急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験(2015年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
＊＊13)社内資料: 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12)
14)Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
15)Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
16)社内資料: マウスにおける血栓塞栓死予防試験(2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8)


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊＊2021年1月改訂（第3版、効能変更）
＊2020年2月改訂

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

選択的直接作用型第Ｘa因子阻害剤
リバーロキサバン細粒
処方箋医薬品注）

# イグザレルト®細粒分包10mg
# イグザレルト®細粒分包15mg

Xarelto fine granules 10mg/15mg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D1

## 1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］

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

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

＊＊2.6 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］

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

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

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

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

## 4．効能又は効果

＊＊成人

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

＊＊小児

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5．効能又は効果に関連する注意

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

## 6．用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
成人
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。
＊＊小児
通常、体重30kg以上の小児にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

＊＊8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

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

＊＊8.13 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊＊9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1参照]

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.2 腎機能障害患者

＊＊9.2.1 腎不全の患者

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

＊＊9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

＊＊9.2.3 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3参照]

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性(ラット)[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加(ウサギ)[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化(ラット)[3]が報告されている。[2.5参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

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

＊＊10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤(エノキサパリンナトリウム等)、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>[16.7.5、16.7.9参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.4、16.7.6-16.7.8参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |

| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|
| | 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラーゼ等) | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| ＊＊ | フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>[16.7.2参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。 |
| ＊＊ | クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>[16.7.3参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| | リファンピシン<br>[16.7.4参照] | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |
| | フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 出血**

頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.07%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.24%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.26%)、胃腸出血(0.74%)、メレナ(0.53%)、上部消化管出血(0.37%)、下部消化管出血(0.21%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。[1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照]

**11.1.2 肝機能障害・黄疸**

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

**11.1.3 間質性肺疾患**(頻度不明)

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

**11.1.4 血小板減少**(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

| | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | | 頭痛、浮動性めまい、不眠 | 失神 | |
| 感覚器 | 結膜出血 | | 耳出血 | |
| 消化器 | 歯肉出血 | 肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎 | 痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇 | |
| 循環器 | 血腫 | | 頻脈、低血圧 | 血管偽動脈瘤形成 |
| 呼吸器 | 鼻出血、喀血 | 呼吸困難 | | |
| 血液 | 貧血 | INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血 | 血小板増加症(血小板数増加等) | |

| | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 肝臓 | | ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇 | γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇 | LDH上昇 |
| 腎臓 | 血尿 | 尿中血陽性 | 尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN上昇 | |
| 生殖器 | 月経過多 | 性器出血 | | |
| 筋・骨格系 | | 四肢痛、関節痛 | 筋肉内出血 | |
| 皮膚 | 斑状出血 | 皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷 | 擦過傷 | |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎 | じん麻疹(全身性そう痒症等)、アレルギー反応、血管浮腫 | |
| その他 | 挫傷 | 創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労 | 限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫 | |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### ＊＊13.2 処置

抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## ＊15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

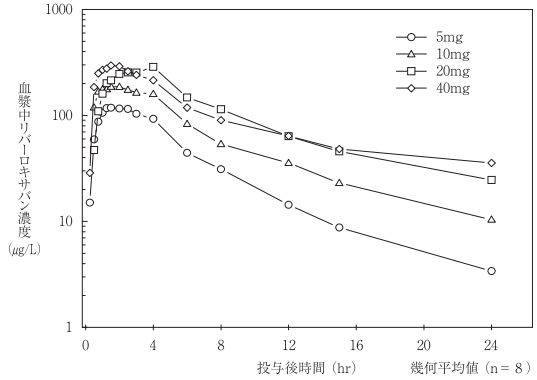
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子32例にリバーロキサバン5、10、20又は40mg[注)]を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後0.5～4時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。リバーロキサバンの1回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。[13.2参照]




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

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女36例に、リバーロキサバン10、15又は20mg[注)]を1日1回7日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。[13.2参照]

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

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=12

症候性深部静脈血栓症(DVT)患者及び肺塞栓症(PE)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった[6]。

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

幾何平均値(幾何CV(%))

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

#### 16.1.3 生物学的同等性

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

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

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))(薬物動態解析対象集団)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

#### 16.2.2 食事の影響

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

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

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

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

#### 16.3.2 タンパク結合率

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

### 16.4 代謝

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

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に[$^{14}$C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された(外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

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

#### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類A 8例)では、リバーロキサバン10mgを投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり(AUCは1.2倍上昇)、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類B 8例)では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Xa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT(秒)も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない(外国人データ)。[2.4、9.3.2参照]

#### ＊＊16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者(18歳未満)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン20mg[注)](日本人成人にリバーロキサバン15mg)を1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

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

幾何平均値(幾何CV(%))

※1:錠剤又はドライシロップとして投与

※2:ドライシロップとして投与

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

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

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

#### 16.7.4 リファンピシン

健康成人男子18例にリファンピシン(開始用量150mgより600mgまで漸増)とリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子10例にエノキサパリン4000IUとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第Xa因子活性は相加的に増加したが、PT及びaPTTには影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.6 アスピリン

健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.7 クロピドグレル

健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子11例にナプロキセン500mg1日1回反復投与時にリバーロキサバン15mgを併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子12例(*VKORC1*遺伝子1639位のAアレルがホモ接合体を有している被験者)にワルファリンを反復投与し、

PT-INRが2.0～3.0に到達した後に、リバーロキサバン15mgを1日1回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Ｘa因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能(ETP)への影響は相加的であったが、PT及びPT-INRのピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ2.3倍及び2.9倍になった。リバーロキサバン投与開始後3日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。[8.6、8.11、10.2参照]

**16.7.10 その他の薬剤**

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

＊＊注)本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

**17.1.1 国内第Ⅲ相試験**

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

非弁膜症性心房細動患者1278例(安全性解析対象例数)に対して本剤15mg(CLcr：30～49mL/minの患者には10mg)1日1回(QD)又はワルファリンカリウム(目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0、70歳以上は1.6～2.6)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群498.9日、ワルファリン群481.1日であった。有効性主要評価項目は本剤群637例中11例、ワルファリン群637例中22例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.26及び2.61(/100患者年)であった(ハザード比(HR)：0.49、95%信頼区間(CI)：0.24～1.00、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年) | ワルファリン (N=639) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 11(1.26) | 22(2.60) | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目1※2 | 16(1.83) | 24(2.84) | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 19(2.17) | 25(2.96) | 0.74 (0.41～1.34) |
| 脳卒中 | 10(1.14) | 21(2.48) | 0.46 (0.22～0.98) |
| 虚血性脳卒中 | 7(0.80) | 17(2.01) | 0.40 (0.17～0.96) |
| 出血性脳卒中 | 3(0.34) | 4(0.47) | 0.73 (0.16～3.25) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 1(0.11) | 1(0.12) | 0.99 (0.06～15.8) |
| 心筋梗塞 | 3(0.34) | 1(0.12) | 2.92 (0.30～28.1) |
| 心血管死 | 6(0.68) | 2(0.24) | 2.96 (0.60～14.7) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ18.04及び16.42(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR：1.11、95%CI：0.87～1.42、非劣性の許容限界値：HR2.0)[7)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n (/100患者年) | ワルファリン (N=639) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 138(18.04) | 124(16.42) | 1.11 (0.87～1.42) |
| 重大な出血 | 26(3.00) | 30(3.59) | 0.85 (0.50～1.43) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 119(15.42) | 99(12.99) | 1.20 (0.92～1.56) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は639例中326例(51.0%)に認められ、主な副作用は、鼻出血88例(13.8%)、皮下出血50例(7.8%)、歯肉出血40例(6.3%)、血尿24例(3.8%)、結膜出血23例(3.6%)、尿中血陽性18例(2.8%)、貧血17例(2.7%)、創傷出血15例(2.3%)、喀血14例(2.2%)、口腔内出血12例(1.9%)、痔出血11例(1.7%)、便潜血陽性9例(1.4%)、網膜出血7例(1.1%)、メレナ7例(1.1%)、便潜血7例(1.1%)、出血7例(1.1%)等であった。

**17.1.2 海外第Ⅲ相試験**

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

非弁膜症性心房細動患者14236例(安全性解析対象例数)に対して本剤20mg(CLcr：30～49mL/minの患者には15mg)QD[注2)]又はワルファリンナトリウム(PT-INR：2.0～3.0)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群572.2日、ワルファリン群579.9日であった。有効性主要評価項目は本剤群6958例中188例、ワルファリン群7004例中241例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.71及び2.16(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR：0.79、95%CI：0.66～0.96、非劣性の許容限界値：HR1.46、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7061) n (/100患者年) | ワルファリン (N=7082) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189(1.70) | 243(2.15) | 0.79 (0.65～0.95) |
| 有効性副次的評価項目1※2 | 346(3.11) | 410(3.63) | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 433(3.91) | 519(4.62) | 0.85 (0.74～0.96) |
| 脳卒中 | 184(1.65) | 221(1.96) | 0.85 (0.70～1.03) |
| 虚血性脳卒中 | 149(1.34) | 161(1.42) | 0.94 (0.75～1.17) |
| 出血性脳卒中 | 29(0.26) | 50(0.44) | 0.59 (0.37～0.93) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 5(0.04) | 22(0.19) | 0.23 (0.09～0.61) |
| 心筋梗塞 | 101(0.91) | 126(1.12) | 0.81 (0.63～1.06) |
| 心血管死 | 170(1.53) | 193(1.71) | 0.89 (0.73～1.10) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下、1施設分の症例を集計から除外)

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n (/100患者年) | ワルファリン (N=7125) n (/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475(14.91) | 1449(14.52) | 1.03 (0.96～1.11) |
| 重大な出血 | 395(3.60) | 386(3.45) | 1.04 (0.90～1.20) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 1185(11.80) | 1151(11.37) | 1.04 (0.96～1.13) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は7111例中2096例(29.5%)に認められ、主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。

**＊＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人)**

急性症候性DVT又はPE患者を対象に、本剤[注1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験(J-EINSTEIN-DVT及び-PE試験)を実施した。症候性の急性DVT患者59例(安全性解析対象例数)中22例及び25例に対して、初期3週間は本剤10mg又は15mg1日2回(BID)、その後は15mgQDが、急性症候性PE患者37例(安全性解析対象例数)中30例に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は15mgQDがいずれも食後に投与された。対照薬として最低初期5日間未分画ヘパリン(aPTT:正常対照の1.5～2.5倍)静注との併用下でワルファリンカリウム(目標PT-INR:1.5～2.5)が投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤10mgBID→15mgQD群191.8日、15mgBID→15mgQD群186.8日、対照薬群192.1日であり、急性PE患者で本剤群204.7日、対照薬群213.0日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

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

有効性主要評価項目(症候性DVT又はPEの複合エンドポイント)は、急性DVT患者では本剤15mgBID→15mgQD群の25例中1例(4.0%)にPEが認められ、他群には認められなかった。急性PE患者では本剤群30例及び対照薬群7例のいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現は認められなかった(ITT解析対象集団)。安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン | | 対照薬※1 (N=12) n(%) | リバーロキサバン 15mg BID→15mg QD (N=30) n(%) | 対照薬※1 (N=7) n(%) |
| | 10mg BID→15mg QD (N=22) n(%) | 15mg BID→15mg QD (N=25) n(%) | | | |
| 安全性主要評価項目※2 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |
| 重大な出血 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |

BID:1日2回、QD:1日1回(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

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

※2:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたDVT患者22例中8例(36.4%)及び25例中7例(28.0%)、並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたPE患者30例中15例(50.0%)に認められた。合計77例中30例(39.0%)に認められた副作用で主なものは皮下出血8例(10.4%)、鼻出血6例(7.8%)、血便排泄4例(5.2%)等であった。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)**

急性症候性DVT又はPE患者を対象に、本剤[注1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験(EINSTEIN-DVT及び-PE試験)を実施した。症候性の急性DVT患者3429例及び急性PE患者4817例(安全性解析対象例数)に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は20mgQD[注2)]が食後に投与、又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kgBID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬(目標PT-INR:2.0～3.0)の標準治療が対照薬として投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤群194.4日、対照薬群188.2日、急性PE患者で本剤群216.9日、対照薬群214.9日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※:抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬(ヘパリン又はフォンダパリヌクス)の投与は可とした。急性DVT患者では、本剤群の1731例中1264例及び対照薬群の1718例中1213例で、急性PE患者では、本剤群の2419例中2237例、対照薬群2413例中2223例で非経口抗凝固薬の前投与があった(ITT解析対象集団)。なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6～12時間の間又は1日1回投与終了後12～24時間の間に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12～24時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目の発現頻度は、急性DVT患者では本剤群2.1%、対照薬群3.0%(HR:0.68、95%CI:0.44～1.04)、急性PE患者ではそれぞれ2.1%及び1.8%であり、いずれにおいても本剤の標準治療に対する非劣性が検証された(HR:1.12、95%CI:0.75～1.68、非劣性の許容限界値:DVT及びPEともHR2.0、ITT解析対象集団)。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン (N=1731) n(%) | 対照薬※1 (N=1718) n(%) | リバーロキサバン (N=2419) n(%) | 対照薬※1 (N=2413) n(%) |
| 有効性主要評価項目※2 | 36(2.1) | 51(3.0) | 50(2.1) | 44(1.8) |
| 症候性PE | 20(1.2) | 18(1.0) | 23(1.0) | 20(0.8) |
| PE(死亡)※3 | 4(0.2) | 6(0.3) | 11(0.5) | 7(0.3) |
| 症候性DVT | 14(0.8) | 28(1.6) | 18(0.7) | 17(0.7) |
| 症候性PE及びDVTの併発 | 1(<0.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(<0.1) |

(ITT解析対象集団)

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回皮下投与との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与
※2：症候性DVT又は症候性PEの複合エンドポイント（PEの可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）
※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

急性DVT患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群8.1%、対照薬群8.1%（HR：0.97、95%CI：0.76～1.22）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0.8%及び1.2%であった（HR：0.65、95%CI：0.33～1.28）。急性PE患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群10.3%、対照薬群11.4%（HR：0.90、95%CI：0.76～1.07）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ1.1%及び2.2%であった（HR：0.49、95%CI：0.31～0.79）[11),12)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン（N=1718）n（%） | 対照薬※1（N=1711）n（%） | リバーロキサバン（N=2412）n（%） | 対照薬※1（N=2405）n（%） |
| 安全性主要評価項目※2 | 139（8.1） | 138（8.1） | 249（10.3） | 274（11.4） |
| 重大な出血 | 14（0.8） | 20（1.2） | 26（1.1） | 52（2.2） |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 129（7.5） | 122（7.1） | 228（9.5） | 235（9.8） |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与
※2：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1718例及びPE患者2412例にそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められた。合計4130例中1177例（28.5%）に認められた副作用で主なものは、鼻出血240例（5.8%）、月経過多101例（2.4%）、挫傷81例（2.0%）、歯肉出血77例（1.9%）、血尿76例（1.8%）、喀血75例（1.8%）、直腸出血66例（1.6%）、血腫60例（1.5%）、頭痛56例（1.4%）、腟出血44例（1.1%）等であった。
本試験では、55歳未満の女性における本剤との因果関係が否定できない月経過多の発現頻度が12.4%（100例/804例）であった。

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

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

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

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）
※1：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用（臨床検査値異常を含む）は、主要投与期間中に本剤が投与された小児の急性VTE患者329例中90例（27.4%）に認められた。主な副作用は、鼻出血20例（6.1%）、月経過多20例（6.1%）であった。ベースライン時に月経のある患者における月経過多は86例中20例（23.3%）であった。
本試験では、日本人小児の急性VTE患者6例（本剤群4例（生後0.6ヵ月～4.2歳、2.7～12.7kg）、対照群2例（生後0.9ヵ月～1.5歳、3.0kg～8.7kg））が投与を受けた。主要投与期間中、本剤群、対照群ともに再発性症候性VTE、無症候性の血栓像の悪化、重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血は認められなかった。また、本剤群4例中で主要投与期間中に認められた副作用は軽度の口腔内出血1例のみであった。

注1）錠剤
＊＊注2）本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。
＊＊注3）錠剤又はドライシロップ

## 18．薬効薬理
### 18.1 作用機序
本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[14)-16)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン（Rivaroxaban）

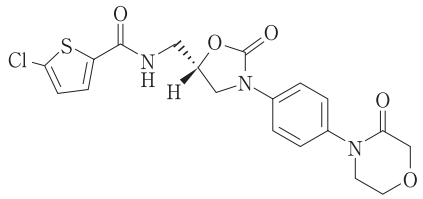
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22．包装

〈イグザレルト細粒分包10mg〉

90包［3包×30］

〈イグザレルト細粒分包15mg〉

90包［3包×30］

## 23．主要文献


1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6）

2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.2.2）

3）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3）

4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4）

＊5）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371

6）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定

7）社内資料：日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.7.6.46）

8）社内資料：非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.7.6.47）

9）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4）

10）社内資料：日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.5）

11）社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.1）

12）社内資料：急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.2）

＊＊13）社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12）

14）Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521

15）Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477

16）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊2021年1月改訂（第2版、効能変更）
2020年8月作成

**貯法**：室温保存
**有効期間**：24ヵ月

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤
リバーロキサバン口腔内崩壊錠
処方箋医薬品注）

# イグザレルト®OD錠10mg
# イグザレルト®OD錠15mg

Xarelto OD tablets 10mg/15mg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| OD錠10mg | 30200AMX00759000 | 2021年1月 |
| OD錠15mg | 30200AMX00760000 | 2021年1月 |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D3

## 1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］

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

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

＊2.6 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］

2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］

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

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

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

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

## 4．効能又は効果

＊成人

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

＊小児

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5．効能又は効果に関連する注意

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

## 6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

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

＊小児

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

＊8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

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

＊8.13 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1参照]

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

・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者
・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者
・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

**9.1.2 低体重の患者**

出血の危険性が増大することがある。

**9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者**

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

**9.2 腎機能障害患者**

**＊9.2.1 腎不全の患者**

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

**＊9.2.2 重度の腎障害患者**

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

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

**＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

**＊9.2.3 中等度の腎障害のある患者**

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

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者**

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3参照]

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

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

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性(ラット)[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加(ウサギ)[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化(ラット)[3]が報告されている。[2.5参照]

**9.6 授乳婦**

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

**9.7 小児等**

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

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

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

・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

**9.8 高齢者**

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

## 10. 相互作用

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

**＊10.1 併用禁忌(併用しないこと)**

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

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤(エノキサパリンナトリウム等)、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>[16.7.5、16.7.9参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.4、16.7.6-16.7.8参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラーゼ等) | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| ＊フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>[16.7.2参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。 |
| ＊クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>[16.7.3参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>[16.7.4参照] | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |
| フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### ＊11.1.1 出血

頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.07%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.24%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.26%)、胃腸出血(0.74%)、メレナ(0.53%)、上部消化管出血(0.37%)、下部消化管出血(0.21%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。[1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照]

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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

#### 11.1.4 血小板減少(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

| | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | | 頭痛、浮動性めまい、不眠 | 失神 | |
| 感覚器 | 結膜出血 | | 耳出血 | |

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### ＊13.2 処置

抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

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

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

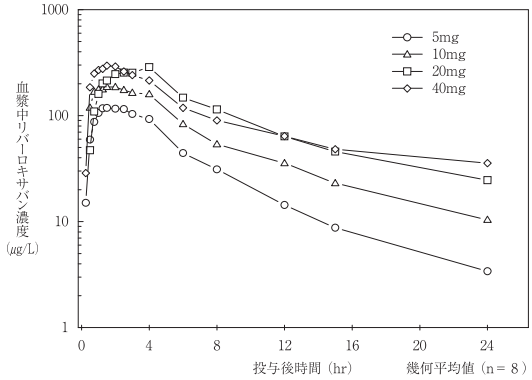
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子32例にリバーロキサバン5、10、20又は40mg[注)]を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後0.5～4時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。リバーロキサバンの1回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。[13.2参照]




| 投与量 | AUC (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|
| 5mg | 815.5(13.2) | 141.3(14.5) | 1.4(0.5～2.5) | 5.7(19.8) |
| 10mg | 1564(24.5) | 226.9(18.7) | 1.4(0.5～4.0) | 7.1(35.3) |
| 20mg | 2777(26.9) | 341.7(29.6) | 3.3(0.5～4.0) | 8.9(50.1) |
| 40mg | 3051(21.3) | 329.4(26.1) | 1.4(0.5～2.0) | 12.6(40.0) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=8

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女36例に、リバーロキサバン10、15又は20mg[注)]を1日1回7日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。[13.2参照]

| 投与量 | 測定日 | AUC(0-24) (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg | 1日目 | 1443(21.0) | 232.6(18.7) | 3.0(1.0～4.0) | 5.7(18.2) |
| | 7日目 | 1533(14.9) | 246.9(10.6) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(41.2) |
| 15mg | 1日目 | 2080(26.7) | 347.6(23.0) | 4.0(1.0～4.0) | 6.3(35.1) |
| | 7日目 | 2243(21.1) | 330.6(20.8) | 3.5(0.5～4.0) | 8.7(26.9) |

| 投与量 | 測定日 | AUC(0-24)<br>(μg・h/L) | Cmax<br>(μg/L) | tmax※<br>(h) | t1/2<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 20mg | 1日目 | 2419(24.6) | 391.2(21.2) | 2.5(2.0～4.0) | 6.1(20.8) |
| | 7日目 | 2839(20.9) | 398.5(24.8) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(23.6) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=12

症候性深部静脈血栓症(DVT)患者及び肺塞栓症(PE)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった[6]。

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

幾何平均値(幾何CV(%))
※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

**16.1.3 生物学的同等性**

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

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-$t_{last}$)<br>(μg・h/L) | Cmax<br>(μg/L) | tmax※<br>(h) | t1/2<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg<br>(n=40) | OD錠<br>(水で服用) | 1460<br>(23.6) | 230<br>(27.2) | 1.5<br>(0.5～4.0) | 8.37<br>(43.6) |
| | 錠<br>(水で服用) | 1510<br>(18.1) | 245<br>(22.1) | 2.5<br>(0.5～4.0) | 8.09<br>(52.4) |
| 10mg<br>(n=39) | OD錠<br>(水なしでの服用) | 1580<br>(26.9) | 240<br>(28.0) | 2.0<br>(0.5～4.0) | 6.99<br>(33.1) |
| | 錠<br>(水で服用) | 1530<br>(30.2) | 231<br>(35.5) | 1.5<br>(0.5～4.0) | 6.50<br>(31.4) |
| 15mg<br>(n=39) | OD錠<br>(水で服用) | 1800<br>(27.3) | 265<br>(31.9) | 2.5<br>(0.5～4.0) | 9.19<br>(55.9) |
| | 錠<br>(水で服用) | 1710<br>(27.8) | 248<br>(31.7) | 2.0<br>(0.5～4.0) | 9.38<br>(61.2) |
| 15mg<br>(n=40) | OD錠<br>(水なしでの服用) | 2150<br>(26.6) | 290<br>(33.0) | 2.0<br>(0.75～4.0) | 8.76<br>(53.6) |
| | 錠<br>(水で服用) | 2170<br>(27.1) | 284<br>(31.7) | 2.0<br>(0.5～4.0) | 7.79<br>(45.4) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))(薬物動態解析対象集団)

**16.2 吸収**

**16.2.1 バイオアベイラビリティ**

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

**16.2.2 食事の影響**

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

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

**16.3 分布**

**16.3.1 分布容積**

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

**16.3.2 タンパク結合率**

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

**16.4 代謝**

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

**16.5 排泄**

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に[$^{14}$C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された(外国人データ)。

**16.6 特定の背景を有する患者**

**16.6.1 腎障害患者**

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

**16.6.2 肝障害患者**

軽度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類A 8例)では、リバーロキサバン10mgを投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり(AUCは1.2倍上昇)、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類B 8例)では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Ⅹa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT(秒)も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない(外国人データ)。[2.4、9.3.2参照]

**＊16.6.3 小児**

小児の急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者(18歳未満)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン20mg[注)](日本人成人にリバーロキサバン15mg)を1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

| 用法 | 年齢 | n | AUC(0-24),ss<br>(μg・h/L) | Cmax,ss<br>(μg/L) | Ctrough,ss<br>(μg/L) | t1/2<br>(h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1日1回 | 12～<18※1 | 173 | 2120<br>(26.4) | 238<br>(20.0) | 20.7<br>(45.9) | 4.17<br>(19.1) |
| | 6～<12※1 | 29 | 1960<br>(31.8) | 247<br>(23.1) | 15.4<br>(56.4) | 3.44<br>(21.6) |
| 1日2回 | 12～<18※2 | 1 | 1770 | 123 | 30.5 | 3.76 |
| | 6～<12※1 | 38 | 1960<br>(32.0) | 148<br>(25.5) | 27.5<br>(51.4) | 3.11<br>(18.4) |
| | 2～<6※2 | 39 | 2370<br>(42.2) | 185<br>(31.8) | 30.6<br>(72.3) | 2.90<br>(25.1) |
| | 0.5～<2※2 | 4 | 1640<br>(49.4) | 156<br>(39.8) | 12.6<br>(82.8) | 1.92<br>(19.6) |
| 1日3回 | 2～<6※2 | 5 | 2480<br>(30.9) | 162<br>(25.4) | 41.2<br>(46.6) | 2.24<br>(15.9) |
| | 0.5～<2※2 | 18 | 1890<br>(34.4) | 132<br>(27.2) | 26.2<br>(57.0) | 1.89<br>(21.3) |
| | 生後～<0.5※2 | 13 | 1590<br>(29.6) | 119<br>(24.1) | 18.5<br>(50.4) | 1.61<br>(17.8) |

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

**16.7 薬物相互作用**

**16.7.1 リトナビル**

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

16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

16.7.4 リファンピシン

健康成人男子18例にリファンピシン(開始用量150mgより600mgまで漸増)とリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子10例にエノキサパリン4000IUとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第Xa因子活性は相加的に増加したが、PT及びaPTTには影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 アスピリン

健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 クロピドグレル

健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子11例にナプロキセン500mg1日1回反復投与時にリバーロキサバン15mgを併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子12例(*VKORC1*遺伝子1639位のAアレルがホモ接合体を有している被験者)にワルファリンを反復投与し、PT-INRが2.0～3.0に到達した後に、リバーロキサバン15mgを1日1回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Xa因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能(ETP)への影響は相加的であったが、PT及びPT-INRのピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ2.3倍及び2.9倍になった。リバーロキサバン投与開始後3日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。[8.6、8.11、10.2参照]

16.7.10 その他の薬剤

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

＊注)本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

非弁膜症性心房細動患者1278例(安全性解析対象例数)に対して本剤15mg(CLcr：30～49mL/minの患者には10mg)1日1回(QD)又はワルファリンカリウム(目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0、70歳以上は1.6～2.6)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群498.9日、ワルファリン群481.1日であった。有効性主要評価項目は本剤群637例中11例、ワルファリン群637例中22例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.26及び2.61(/100患者年)であった(ハザード比(HR)：0.49、95%信頼区間(CI)：0.24～1.00、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n(/100患者年) | ワルファリン (N=639) n(/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 11(1.26) | 22(2.60) | 0.48 (0.23～1.00) |
| 有効性副次的評価項目1※2 | 16(1.83) | 24(2.84) | 0.65 (0.34～1.22) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 19(2.17) | 25(2.96) | 0.74 (0.41～1.34) |
| 脳卒中 | 10(1.14) | 21(2.48) | 0.46 (0.22～0.98) |
| 虚血性脳卒中 | 7(0.80) | 17(2.01) | 0.40 (0.17～0.96) |
| 出血性脳卒中 | 3(0.34) | 4(0.47) | 0.73 (0.16～3.25) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 1(0.11) | 1(0.12) | 0.99 (0.06～15.8) |
| 心筋梗塞 | 3(0.34) | 1(0.12) | 2.92 (0.30～28.1) |
| 心血管死 | 6(0.68) | 2(0.24) | 2.96 (0.60～14.7) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ18.04及び16.42(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR：1.11、95%CI：0.87～1.42、非劣性の許容限界値：HR2.0)[7)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=639) n(/100患者年) | ワルファリン (N=639) n(/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 138(18.04) | 124(16.42) | 1.11 (0.87～1.42) |
| 重大な出血 | 26(3.00) | 30(3.59) | 0.85 (0.50～1.43) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 119(15.42) | 99(12.99) | 1.20 (0.92～1.56) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は639例中326例(51.0%)に認められ、主な副作用は、鼻出血88例(13.8%)、皮下出血50例(7.8%)、歯肉出血40例(6.3%)、血尿24例(3.8%)、結膜出血23例(3.6%)、尿中血陽性18例(2.8%)、貧血17例(2.7%)、創傷出

血15例(2.3%)、喀血14例(2.2%)、口腔内出血12例(1.9%)、痔出血11例(1.7%)、便潜血陽性9例(1.4%)、網膜出血7例(1.1%)、メレナ7例(1.1%)、便潜血7例(1.1%)、出血7例(1.1%)等であった。

**17.1.2 海外第Ⅲ相試験**

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

非弁膜症性心房細動患者14236例(安全性解析対象例数)に対して本剤20mg(CLcr:30～49mL/minの患者には15mg)QD[注2)]又はワルファリンナトリウム(PT-INR:2.0～3.0)が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群572.2日、ワルファリン群579.9日であった。有効性主要評価項目は本剤群6958例中188例、ワルファリン群7004例中241例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ1.71及び2.16(/100患者年)であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された(HR:0.79、95%CI:0.66～0.96、非劣性の許容限界値:HR1.46、per protocol解析対象集団、治験薬投与下)。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7061) n(/100患者年) | ワルファリン (N=7082) n(/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 有効性主要評価項目※1 | 189(1.70) | 243(2.15) | 0.79 (0.65～0.95) |
| 有効性副次的評価項目1※2 | 346(3.11) | 410(3.63) | 0.86 (0.74～0.99) |
| 有効性副次的評価項目2※3 | 433(3.91) | 519(4.62) | 0.85 (0.74～0.96) |
| 脳卒中 | 184(1.65) | 221(1.96) | 0.85 (0.70～1.03) |
| 虚血性脳卒中 | 149(1.34) | 161(1.42) | 0.94 (0.75～1.17) |
| 出血性脳卒中 | 29(0.26) | 50(0.44) | 0.59 (0.37～0.93) |
| 非中枢神経系塞栓症 | 5(0.04) | 22(0.19) | 0.23 (0.09～0.61) |
| 心筋梗塞 | 101(0.91) | 126(1.12) | 0.81 (0.63～1.06) |
| 心血管死 | 170(1.53) | 193(1.71) | 0.89 (0.73～1.10) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下、1施設分の症例を集計から除外)

※1:脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2:脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3:脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8)]。

| エンドポイント | リバーロキサバン (N=7111) n(/100患者年) | ワルファリン (N=7125) n(/100患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 安全性主要評価項目※ | 1475(14.91) | 1449(14.52) | 1.03 (0.96～1.11) |
| 重大な出血 | 395(3.60) | 386(3.45) | 1.04 (0.90～1.20) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 1185(11.80) | 1151(11.37) | 1.04 (0.96～1.13) |

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

※:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は7111例中2096例(29.5%)に認められ、主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。

**＊〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉**

**17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人)**

急性症候性DVT又はPE患者を対象に、本剤[注1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験(J-EINSTEIN-DVT及び-PE試験)を実施した。症候性の急性DVT患者59例(安全性解析対象例数)中22例及び25例に対して、初期3週間は本剤10mg又は15mg1日2回(BID)、その後は15mgQDが、急性症候性PE患者37例(安全性解析対象例数)中30例に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は15mgQDがいずれも食後に投与された。対照薬として最低初期5日間未分画ヘパリン(aPTT:正常対照の1.5～2.5倍)静注との併用下でワルファリンカリウム(目標PT-INR:1.5～2.5)が投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤10mgBID→15mgQD群191.8日、15mgBID→15mgQD群186.8日、対照薬群192.1日であり、急性PE患者で本剤群204.7日、対照薬群213.0日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

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

有効性主要評価項目(症候性DVT又はPEの複合エンドポイント)は、急性DVT患者では本剤15mgBID→15mgQD群の25例中1例(4.0%)にPEが認められ、他群には認められなかった。急性PE患者では本剤群30例及び対照薬群7例のいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現は認められなかった(ITT解析対象集団)。安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン | | 対照薬※1 (N=12) n(%) | リバーロキサバン | 対照薬※1 (N=7) n(%) |
| | 10mgBID→15mgQD (N=22) n(%) | 15mgBID→15mgQD (N=25) n(%) | | 15mgBID→15mgQD (N=30) n(%) | |
| 安全性主要評価項目※2 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |
| 重大な出血 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 3(13.6) | 2(8.0) | 1(8.3) | 1(3.3) | 0(0.0) |

BID:1日2回、QD:1日1回(安全性解析対象集団、治験薬投与下)

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

※2:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたDVT患者22例中8例(36.4%)及び25例中7例(28.0%)、並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与されたPE患者30例中15例(50.0%)に認められた。合計77例中30例(39.0%)に認められた副作用で主なものは皮下出血8例(10.4%)、鼻出血6例(7.8%)、血便排泄4例(5.2%)等であった。

**17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)**

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

症候性の急性DVT患者3429例及び急性PE患者4817例（安全性解析対象例数）に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は20mgQD[注2)]が食後に投与、又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kgBID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬（目標PT-INR：2.0～3.0）の標準治療が対照薬として投与された[※]。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤群194.4日、対照薬群188.2日、急性PE患者で本剤群216.9日、対照薬群214.9日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※：抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬（ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした。急性DVT患者では、本剤群の1731例中1264例及び対照薬群の1718例中1213例で、急性PE患者では、本剤群の2419例中2237例、対照薬群2413例中2223例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT解析対象集団）。なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6～12時間の間又は1日1回投与終了後12～24時間の間に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12～24時間の間に行うとの規定を設けた。

有効性主要評価項目の発現頻度は、急性DVT患者では本剤群2.1%、対照薬群3.0%（HR：0.68、95%CI：0.44～1.04）、急性PE患者ではそれぞれ2.1%及び1.8%であり、いずれにおいても本剤の標準治療に対する非劣性が検証された（HR：1.12、95%CI：0.75～1.68、非劣性の許容限界値：DVT及びPEともHR2.0、ITT解析対象集団）。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン（N=1731）n（%） | 対照薬※1（N=1718）n（%） | リバーロキサバン（N=2419）n（%） | 対照薬※1（N=2413）n（%） |
| 有効性主要評価項目※2 | 36（2.1） | 51（3.0） | 50（2.1） | 44（1.8） |
| 症候性PE | 20（1.2） | 18（1.0） | 23（1.0） | 20（0.8） |
| PE（死亡）※3 | 4（0.2） | 6（0.3） | 11（0.5） | 7（0.3） |
| 症候性DVT | 14（0.8） | 28（1.6） | 18（0.7） | 17（0.7） |
| 症候性PE及びDVTの併発 | 1（<0.1） | 0（0.0） | 0（0.0） | 2（<0.1） |

（ITT解析対象集団）

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回皮下投与との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与

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

※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

急性DVT患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群8.1%、対照薬群8.1%（HR：0.97、95%CI：0.76～1.22）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0.8%及び1.2%であった（HR：0.65、95%CI：0.33～1.28）。急性PE患者では、安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群10.3%、対照薬群11.4%（HR：0.90、95%CI：0.76～1.07）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ1.1%及び2.2%であった（HR：0.49、95%CI：0.31～0.79）[11),12)]。

| エンドポイント | 急性DVT患者 | | 急性PE患者 | |
|---|---|---|---|---|
| | リバーロキサバン（N=1718）n（%） | 対照薬※1（N=1711）n（%） | リバーロキサバン（N=2412）n（%） | 対照薬※1（N=2405）n（%） |
| 安全性主要評価項目※2 | 139（8.1） | 138（8.1） | 249（10.3） | 274（11.4） |
| 重大な出血 | 14（0.8） | 20（1.2） | 26（1.1） | 52（2.2） |
| 重大ではないが臨床的に問題となる出血 | 129（7.5） | 122（7.1） | 228（9.5） | 235（9.8） |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：最低5日間エノキサパリン1mg/kg1日2回との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol、目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与

※2：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1718例及びPE患者2412例にそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められた。合計4130例中1177例（28.5%）に認められた副作用で主なものは、鼻出血240例（5.8%）、月経過多101例（2.4%）、挫傷81例（2.0%）、歯肉出血77例（1.9%）、血尿76例（1.8%）、喀血75例（1.8%）、直腸出血66例（1.6%）、血腫60例（1.5%）、頭痛56例（1.4%）、腟出血44例（1.1%）等であった。

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

**＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）**

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

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

※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。

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

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

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

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）

※1：再発性症候性VTEの発現頻度

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

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

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

(安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間)

※1:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

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

注1)錠剤

＊注2)本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

＊注3)錠剤又はドライシロップ

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[14)]。

### 18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[14)-16)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**:リバーロキサバン(Rivaroxaban)

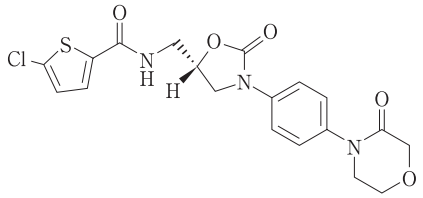
**化学名**:5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**:$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**:435.88

**性状**:本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**:



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

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

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

## 23. 主要文献


1)社内資料: 妊娠ラットにおける胎盤通過性(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6)
2)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.2.2)
3)社内資料: ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3)
4)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4)
5)Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6)社内資料: 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7)社内資料: 日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.7.6.46)
8)社内資料: 非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.7.6.47)
9)社内資料: 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4)
10)社内資料: 日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.5)
11)社内資料: 急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.1)
12)社内資料: 急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験(イグザレルト錠2015年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
＊13)社内資料: 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12)
14)Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
15)Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
16)社内資料: マウスにおける血栓塞栓死予防試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8)


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2021年1月作成（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873339 |

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤
リバーロキサバンドライシロップ
処方箋医薬品注）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

| | 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|---|
| 51.7mg | 30300AMX00015000 | - |
| 103.4mg | 30300AMX00016000 | - |

# イグザレルト®ドライシロップ小児用51.7mg
# イグザレルト®ドライシロップ小児用103.4mg

Xarelto dry syrup for pediatric 51.7mg/103.4mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D1

## 1．警告

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1参照］

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

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1参照］

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

2.5 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］

2.6 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］

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

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

2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m$^2$未満）のある患者［9.2.1、16.6.1参照］

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg | イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg |
|---|---|---|
| 色・性状 | 白色の顆粒（懸濁して用いるシロップ剤） | 白色の顆粒（懸濁して用いるシロップ剤） |
| 懸濁液の濃度 | 1mg/mL（水50mLで懸濁） | 1mg/mL（水100mLで懸濁） |

## 4．効能又は効果

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

## 5．効能又は効果に関連する注意

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

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

## 6．用法及び用量

通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児には下記の用量を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児にはリバーロキサバンとして5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。

| 体重 | 1回量（リバーロキサバン1mgは懸濁液1mLに相当） | | | 1日用量 |
|---|---|---|---|---|
| | 1日1回 | 1日2回 | 1日3回 | |
| 2.6kg以上3kg未満 | | | 0.8mg | 2.4mg |
| 3kg以上4kg未満 | | | 0.9mg | 2.7mg |
| 4kg以上5kg未満 | | | 1.4mg | 4.2mg |
| 5kg以上7kg未満 | | | 1.6mg | 4.8mg |
| 7kg以上8kg未満 | | | 1.8mg | 5.4mg |
| 8kg以上9kg未満 | | | 2.4mg | 7.2mg |
| 9kg以上10kg未満 | | | 2.8mg | 8.4mg |
| 10kg以上12kg未満 | | | 3.0mg | 9.0mg |
| 12kg以上30kg未満 | | 5mg | | 10mg |
| 30kg以上 | 15mg | | | 15mg |

## 8．重要な基本的注意

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

8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が

認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.1参照]

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

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

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

8.9 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。[17.1.1参照]

8.10 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1参照]

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

#### 9.1.2 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者

投与しないこと。臨床試験では、1歳未満で血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える患者、及び1歳以上でeGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満の患者は除外されている。[2.9、16.6.1、17.1.1参照]

#### 9.2.2 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。eGFRが30～60mL/min/1.73m$^2$の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3参照]

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

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

### 9.7 小児等

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

・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

## 10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤(エノキサパリンナトリウム等)、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>[16.7.5、16.7.9参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.4、16.7.6-16.7.8参照] | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラーゼ等) | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>[16.7.2参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児には、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。 | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。 |
| クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>[16.7.3参照] | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児には、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。 | これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>[16.7.4参照] | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

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

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.07%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.24%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.26%)、胃腸出血(0.74%)、メレナ(0.53%)、上部消化管出血(0.37%)、下部消化管出血(0.21%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。[1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照]

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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

#### 11.1.4 血小板減少(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 分包して交付しないこと。

#### 14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

#### 14.2.1 調製方法

本剤の容器に水を加え、均一に懸濁されるまで60秒以上振り混ぜて調製する。51.7mg入り瓶については1瓶

に水50mL、103.4mg入り瓶については1瓶に水100mLを加えて懸濁すると、リバーロキサバンとして1mg/mLの懸濁液となる。なお、調製後のシロップ剤を水若しくは他の液でさらに希釈しないこと。

**14.2.2 投与時**

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

**14.2.3 保存時**

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインI抗体)のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、本剤群では59例中7例に認められた[1]。

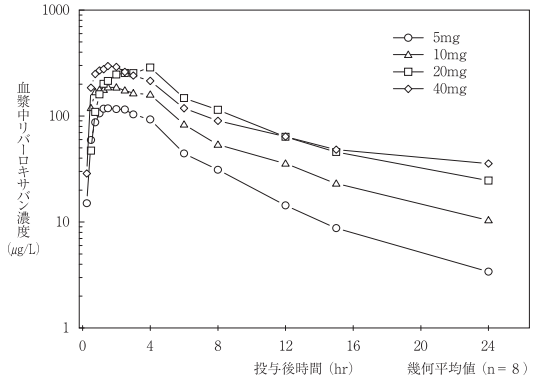
**15.1.2** 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

**16.1.1 単回投与**

日本人若年健康成人男子32例にリバーロキサバン5、10、20又は40mg[注)]を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後0.5～4時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。リバーロキサバンの1回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。[13.2参照]




| 投与量 | AUC (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|
| 5mg | 815.5(13.2) | 141.3(14.5) | 1.4(0.5～2.5) | 5.7(19.8) |
| 10mg | 1564(24.5) | 226.9(18.7) | 1.4(0.5～4.0) | 7.1(35.3) |
| 20mg | 2777(26.9) | 341.7(29.6) | 3.3(0.5～4.0) | 8.9(50.1) |
| 40mg | 3051(21.3) | 329.4(26.1) | 1.4(0.5～2.0) | 12.6(40.0) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=8

**16.1.2 反復投与**

日本人高齢男女36例に、リバーロキサバン10、15又は20mg[注)]を1日1回7日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。[13.2参照]

| 投与量 | 測定日 | AUC(0-24) (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg | 1日目 | 1443(21.0) | 232.6(18.7) | 3.0(1.0～4.0) | 5.7(18.2) |
| | 7日目 | 1533(14.9) | 246.9(10.6) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(41.2) |
| 15mg | 1日目 | 2080(26.7) | 347.6(23.0) | 4.0(1.0～4.0) | 6.3(35.1) |
| | 7日目 | 2243(21.1) | 330.6(20.8) | 3.5(0.5～4.0) | 8.7(26.9) |
| 20mg | 1日目 | 2419(24.6) | 391.2(21.2) | 2.5(2.0～4.0) | 6.1(20.8) |
| | 7日目 | 2839(20.9) | 398.5(24.8) | 3.0(1.5～4.0) | 7.7(23.6) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))、n=12

成人の症候性深部静脈血栓症(DVT)患者及び肺塞栓症(PE)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった[2]。

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

幾何平均値(幾何CV(%))

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

**16.1.3 生物学的同等性**

外国人健康成人男性にリバーロキサバンドライシロップ小児用10mgとリバーロキサバン錠10mg、又は日本人健康成人男性にリバーロキサバンドライシロップ小児用15mgとリバーロキサバン錠15mgをクロスオーバー法で空腹時単回経口投与した。血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC(0-tlast)及びCmax)について統計解析を行った結果、幾何平均値の比の両側90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

| 投与量 | 製剤 | AUC(0-tlast) (μg・h/L) | Cmax (μg/L) | tmax※ (h) | t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10mg (n=30) | ドライシロップ | 1010 (27.6) | 143 (23.1) | 1.5 (0.75～4.0) | 10.1 (43.9) |
| | 錠 | 989 (29.6) | 127 (27.5) | 2.5 (0.75～4.0) | 10.8 (42.9) |
| 15mg (n=43) | ドライシロップ | 1840 (23.9) | 256 (23.1) | 1.5 (0.5～4.0) | 7.90 (50.7) |
| | 錠 | 1720 (23.6) | 222 (28.4) | 2.5 (0.5～6.0) | 7.98 (55.0) |

※：中央値(範囲)　　幾何平均値(幾何CV(%))(薬物動態解析対象集団)

### 16.2 吸収

**16.2.1 バイオアベイラビリティ**

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

**16.2.2 食事の影響**

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

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

### 16.3 分布

**16.3.1 分布容積**

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

**16.3.2 タンパク結合率**

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

### 16.4 代謝

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

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に[$^{14}$C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された(外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者(成人)

軽度(クレアチニンクリアランス(CLcr):50～79mL/min)、中等度(CLcr:30～49mL/min)及び重度(CLcr:15～29mL/min)の腎障害のある患者各8例にリバーロキサバン10mgを空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間(PT(秒))も1.3、2.2及び2.4倍延長した。CLcrが15mL/min未満の患者における検討は実施していない(外国人データ)。[2.9、9.2.1、9.2.2参照]

#### 16.6.2 肝障害患者(成人)

軽度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類A 8例)では、リバーロキサバン10mgを投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり(AUCは1.2倍上昇)、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類B 8例)では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Xa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT(秒) も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない(外国人データ)。[2.4、9.3.2参照]

#### 16.6.3 小児

小児の急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者(18歳未満)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン20mg[注)](日本人成人にリバーロキサバン15mg)を1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。

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

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

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

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

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子20例にケトコナゾール400mgとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは2.6倍、Cmaxは1.7倍上昇し抗凝固作用が増強された(外国人データ)。[2.7、10.1参照]

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

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

#### 16.7.4 リファンピシン

健康成人男子18例にリファンピシン(開始用量150mgより600mgまで漸増)とリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子10例にエノキサパリン4000IUとリバーロキサバン10mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第Xa因子活性は相加的に増加したが、PT及びaPTTには影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.6 アスピリン

健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.7 クロピドグレル

健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgとリバーロキサバン15mgを併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子11例にナプロキセン500mg1日1回反復投与時にリバーロキサバン15mgを併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた(外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子12例(*VKORC1*遺伝子1639位のAアレルがホモ接合体を有している被験者)にワルファリンを反復投与し、PT-INRが2.0～3.0に到達した後に、リバーロキサバン15mgを1日1回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Xa因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能(ETP) への影響は相加的であったが、PT及びPT-INRのピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比

較しそれぞれ2.3倍及び2.9倍になった。リバーロキサバン投与開始後3日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。[8.6、10.2参照]

**16.7.10 その他の薬剤**

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

注)リバーロキサバンの成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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

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

※1:ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。

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

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

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

(最大の解析対象集団。主要投与期間中)

※1:再発性症候性VTEの発現頻度

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

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群3.0%、対照群1.9%(HR:1.58、95%CI:0.51～6.27)、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0%及び1.2%であった[3)]。

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

(安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間)

※1:「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

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

なお、本試験では1歳未満で血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える患者、及び1歳以上でeGFR 30mL/min/1.73m$^2$未満の患者を除外した(ただし、日本人小児患者で、1歳以上2歳未満の場合は血清クレアチニン値0.93mg/dL以上のもの、1歳未満の場合は下表に示す血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超えるものを除外基準とした)。[9.2.1参照]

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

注)リバーロキサバンの成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg1日1回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1日1回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期3週間は15mg1日2回投与、その後は15mg1日1回投与である。

## 18．薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[4)]。

### 18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[4)-6)]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン(Rivaroxaban)

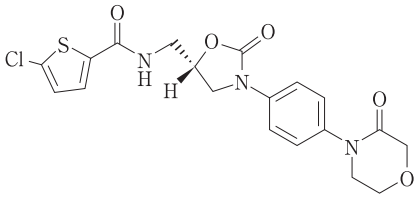
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

**分子量**：435.88

**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。

**化学構造式**：



## 21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22．包装

〈イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg〉

1瓶

〈イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg〉

1瓶

## 23．主要文献


1)Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371

2)社内資料: 日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定

3)社内資料: 急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12)

4)Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521

5)Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477

6)社内資料: マウスにおける血栓塞栓死予防試験(イグザレルト錠2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8)


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊＊2021年2月改訂（第2版）
＊2020年8月改訂

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗血小板剤
アスピリン腸溶錠

# バイアスピリン®錠100mg

Bayaspirin tablets 100mg

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

| 承認番号 | 販売開始 |
|---|---|
| 21200AMY00212000 | 2001年1月 |

D1

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

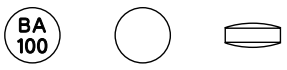
2.1 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 消化性潰瘍のある患者［プロスタグランジン生合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。］［9.1.1、11.1.7参照］
2.3 出血傾向のある患者［血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。］［9.1.3、11.1.2参照］
2.4 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。］［9.1.4、11.1.5参照］
2.5 出産予定日12週以内の妊婦［9.5.1参照］
2.6 低出生体重児、新生児又は乳児［9.7.1参照］

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | バイアスピリン錠100mg |
|---|---|
| 有効成分 | 1錠中日局アスピリン100mg含有 |
| 添加剤 | 粉末セルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、タルク、クエン酸トリエチル |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | バイアスピリン錠100mg |
|---|---|
| 剤形 | 腸溶錠（フィルムコート錠） |
| 色調 | 白色 |
| 外形 |   |
| 直径 | 7.3mm |
| 厚さ | 3.2mm |
| 質量 | 137.0mg |
| 識別コード | BA 100 |

## 4．効能又は効果

○下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）
・心筋梗塞
・虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
○冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制
○川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

## 6．用法及び用量

〈狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合〉
通常、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。
なお、症状により1回300mgまで増量できる。
〈川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合〉
急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。

## 7．用法及び用量に関連する注意

7.1 急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。［17.1.1参照］
7.2 心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい[1)]。
7.3 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。
7.4 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているので、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。
7.5 川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。

## 8．重要な基本的注意

8.1 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。［10.2、11.1.2参照］
8.2 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。［9.7.3、11.1.6参照］
8.3 川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。［9.7.3、11.1.6参照］

## 9．特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍を再発させることがある。［2.2、11.1.7参照］
9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者
血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.4参照］

**9.1.3 出血傾向の素因のある患者**
出血を増強させるおそれがある。[2.3、11.1.2参照]
**9.1.4 気管支喘息のある患者(アスピリン喘息を有する場合を除く)**
アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.4、11.1.5参照]
**9.1.5 アルコールを常飲している患者**
アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。[10.2、11.1.2参照]
**9.1.6 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者**
手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。
**9.1.7 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者**
本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。
**9.2 腎機能障害患者**
**9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者**
腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。
**9.3 肝機能障害患者**
**9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者**
肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.6参照]
**9.5 妊婦**
**9.5.1 出産予定日12週以内の妊婦**
投与しないこと。妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.5参照]
**＊＊9.5.2 妊婦(ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く)又は妊娠している可能性のある女性**
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(経口剤、坐剤)を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。動物実験(ラット)で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。
**9.6 授乳婦**
授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。母乳中へ移行することが報告されている。
**9.7 小児等**
**9.7.1** 低出生体重児、新生児又は乳児には投与しないこと。錠剤である本剤の嚥下が不能である。[2.6参照]
**9.7.2** 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。
**9.7.3** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等では、副作用があらわれやすい。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。[8.2、8.3参照]
**9.7.4** サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること[2)]。ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣(急性脳浮腫)と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST・ALT・LDH・CKの急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。
**9.7.5** サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤投与中の15歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
**9.8 高齢者**
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすい。

## 10. 相互作用
**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>クマリン系抗凝固剤<br>ワルファリンカリウム<br>[8.1、11.1.2参照] | クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。 | 本剤は血漿タンパクに結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。 |
| 抗凝固剤<br>血液凝固阻止剤<br>ヘパリン製剤<br>ダナパロイドナトリウム<br>第Xa因子阻害剤<br>リバーロキサバン等<br>抗トロンビン剤<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等<br>トロンボモデュリン アルファ等<br>[8.1、11.1.2参照] | これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>チクロピジン塩酸塩<br>シロスタゾール<br>クロピドグレル硫酸塩<br>トロンボキサン合成阻害剤<br>オザグレルナトリウム<br>プロスタグランジン$E_1$製剤、$E_1$及び$I_2$誘導体製剤<br>ベラプロストナトリウム等<br>サルポグレラート塩酸塩<br>イコサペント酸エチル等<br>[8.1、11.1.2参照] | これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ<br>t-PA製剤等<br>[8.1、11.1.2参照] | これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。 |
| 糖尿病用剤<br>ヒトインスリン<br>トルブタミド等 | 糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。 | 本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、本剤は大量で血糖降下作用を有する。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等)が増強されることがある。 | 本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、本剤はメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。 |
| バルプロ酸ナトリウム | バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。 | 本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。 |
| フェニトイン | 総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。 | 本剤(高用量投与時)は血漿タンパクに結合したフェニトインと置換し、遊離させる。 |
| 副腎皮質ホルモン剤<br>ベタメタゾン<br>プレドニゾロン<br>メチルプレドニゾロン等 | 本剤(高用量投与時)との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。 | 機序は不明。 |
| リチウム製剤 | リチウム中毒を起こすことが報告されている。 | 本剤(高用量投与時)は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。 |
| チアジド系利尿剤<br>ヒドロクロロチアジド等<br>ループ利尿剤<br>フロセミド | これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。 | 本剤は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。 |
| $\beta$遮断剤<br>プロプラノロール塩酸塩<br>ピンドロール等<br>ACE阻害剤<br>エナラプリルマレイン酸塩等 | これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。 | 本剤は血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。 |
| ニトログリセリン製剤 | ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。 | 本剤はプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。 |
| 尿酸排泄促進剤<br>プロベネシド<br>ベンズブロマロン | これらの薬剤の作用を減弱させることがある。 | 本剤(高用量投与時)はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。 |
| 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>インドメタシン<br>ジクロフェナクナトリウム等<br>[8.1、11.1.2参照] | 出血及び腎機能の低下を起こすことがある。 | 機序は不明。 |
| イブプロフェン<br>ナプロキセン<br>ピロキシカム<br>＊スルピリン | 本剤の血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。 | 血小板のシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)と本剤の結合を阻害するためと考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 炭酸脱水酵素阻害剤<br>アセタゾラミド等 | アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。 | 本剤は血漿タンパクに結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。 |
| ドネペジル塩酸塩<br>[11.1.7参照] | 消化性潰瘍を起こすことがある。 | コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。 |
| タクロリムス水和物、シクロスポリン | 腎障害が発現することがある。 | 腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 |
| ザフィルルカスト | ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。 | 機序不明。 |
| プロスタグランジン$D_2$、トロンボキサン$A_2$受容体拮抗剤<br>ラマトロバン、<br>セラトロダスト | ヒト血漿タンパク結合に対する相互作用の検討(*in vitro*)において、本剤によりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。 | これら薬剤が本剤と血漿タンパク結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)<br>フルボキサミンマレイン酸塩<br>塩酸セルトラリン等<br>[8.1、11.1.2参照] | 皮膚の異常出血(斑状出血、紫斑等)、出血症状(胃腸出血等)が報告されている。 | SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。 |
| アルコール<br>[9.1.5、11.1.2参照] | 消化管出血が増強されるおそれがある。 | アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)

ショックやアナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等)があらわれることがある。

**11.1.2 出血**(頻度不明)

脳出血等の頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。[2.3、8.1、9.1.3、9.1.5、10.2参照]

**11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、はく脱性皮膚炎**(いずれも頻度不明)

**11.1.4 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少**(いずれも頻度不明)

[9.1.2参照]

**11.1.5 喘息発作**(頻度不明)

[2.4、9.1.4参照]

**11.1.6 肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.2、8.3、9.3.1参照]

**11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍**(いずれも頻度不明)

下血(メレナ)を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。[2.2、9.1.1、10.2参照]

### 11.2 その他の副作用

| | 頻度不明 |
|---|---|
| 消化器 | 胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気、悪心、食欲不振、胃部不快感 |
| 過敏症 | じん麻疹、発疹、浮腫 |
| 血液 | 貧血、血小板機能低下(出血時間延長) |
| 皮膚 | そう痒、皮疹、膨疹、発汗 |
| 精神神経系 | めまい、興奮、頭痛 |
| 肝臓 | AST上昇、ALT上昇 |
| 腎臓 | 腎障害 |
| 循環器 | 血圧低下、血管炎、心窩部痛 |
| 呼吸器 | 気管支炎、鼻炎 |
| 感覚器 | 角膜炎、結膜炎、耳鳴、難聴 |
| その他 | 過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖 |

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。[16.3参照]

### 13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与(ただし、催吐及び胃洗浄後)、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進(ただし、腎機能が正常の場合)、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。[16.5参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

**14.1.1** 本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

**14.1.2** 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。

### 14.2 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

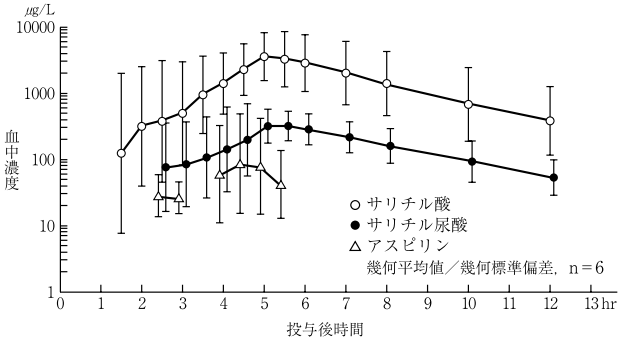
**15.2.1** *In vitro*の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤(ジドブジン)のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある[3)]。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤100mgを空腹時単回経口投与した際の血中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[4)]。




| | Cmax (μg/L) | tmax (h) | AUC (μg·h/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| アスピリン | 455.3 | 4.00 | 542.2 | 0.44 |
| サリチル酸 | 6301.4 | 4.50 | 24843 | 2.03 |
| サリチル尿酸 | 498.8 | 4.75 | 2485.4 | 2.42 |

Cmax：最高血中濃度　tmax：最高血中濃度到達時間
AUC：血中濃度時間曲線下面積　$t_{1/2}$：半減期
(Cmax、AUC、$t_{1/2}$：幾何平均値、tmax：中央値、n=6)

なお、本剤は腸溶錠であり、他製剤(アスピリン普通錠等)と比較して吸収が遅延するので、血中アスピリン及びサリチル酸のtmaxが長く、Cmaxは低い[5](外国人データ)。

### 16.3 分布

サリチル酸は中枢神経系、母乳、胎児組織を含む全身の組織及び体液中に広く分布する。高濃度の分布が認められるのは血漿、肝臓、腎皮質、心臓、肺である。サリチル酸のタンパク結合率は血中濃度依存性を示し、低濃度域(<100μg/mL)では約90%であるのに対し、高濃度域(>400μg/mL)では約75%である。耳鳴等の過量投与の初期徴候は、血中サリチル酸濃度が約200μg/mLに達すると認められる。重度の毒性作用は400μg/mLを超えると発現する[6](外国人データ)。[13.1参照]

### 16.4 代謝

アスピリンは腸管での吸収過程及び生体内(主として肝臓)でサリチル酸に加水分解される。サリチル酸はさらに、生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。血中濃度の上昇に伴い、サリチル酸代謝能は飽和に達し、全身クリアランスが低下する。毒性用量(10～20g)投与後では、サリチル酸の半減期は20時間を超えるほど延長することがある[6)-8)](外国人データ)。

### 16.5 排泄

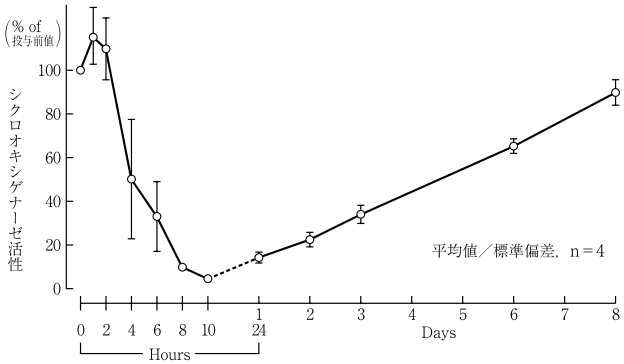
本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の大部分がサリシレートとして尿中に排出され、投与24時間の尿中累積排泄率は約90%であった。サリチル酸の腎クリアランスは尿pH依存性を示し、低pHでは5%未満であるが、pH>6.5では80%以上となることから、尿のアルカリ化は過量投与の処置上重要である[6](外国人データ)。[13.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 臨床薬理

(1)健康成人に対しアスピリン腸溶錠(650mg)[注]を単回投与した時、血小板シクロオキシゲナーゼ活性の阻害作用は投与後4時間目から発現し、投与後10時間目に最大となった[9]。本作用は持続的で、血小板シクロオキシゲナーゼ活性は投与後7日目に投与前のレベルまで回復した(外国人データ)。




(2)健康成人に対しアスピリン腸溶錠(325mg)[注]をかみ砕いて服用させた場合、血小板凝集抑制作用は早期に発現し、服用後15分目よりADP及びエピネフリンによる血小板凝集の阻害並びに血清中トロンボキサン$B_2$($TXB_2$)の低下が認められた[10](外国人データ)。[7.1参照]

#### 17.1.2 臨床効果

(1)不安定狭心症患者及び慢性安定狭心症患者に対しアスピリン75～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、心筋梗塞発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[11)-16)](外国人データ)。

(2)急性心筋梗塞患者に対しアスピリン75～325mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[17)-20)](外国人データ)。

(3)心筋梗塞生存者に対しアスピリン75～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている[21)-27)](外国人データ)。

(4)一過性脳虚血発作(TIA)、脳卒中後の患者及び脳アテローム硬化症患者に対しアスピリン30～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、一過性脳虚血発作発生率、脳卒中発生率及び死亡率の有意な低下が認められている[28)-36)](外国人データ)。

(5)冠動脈バイパス術(CABG)及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後患者に対しアスピリン50～1500mg/日[注]を投与した二重盲検比較試験等において、それぞれ、移植片の閉塞発生率及び再狭窄発生率の有意な低下が認められている[37)-45)](外国人データ)。

(6)川崎病患者に対しアスピリンを急性期有熱期間には30～50mg/kg/日(患者の重症度に応じて免疫グロブリン製剤併用療法又はアスピリン単独療法を選択)、解熱後には5mg/kg/日を投与した試験等において、冠動脈障害の発生に対する抑制効果が認められている[46),47)]。

上記(1)～(5)のアスピリンの臨床効果には明らかな用量相関性が認められないこと並びに有害事象の発現を軽減するために、これらの疾患にはアスピリンの低用量療法(75～350mg/日)が推奨されている。

注)本剤の成人における承認用量は、「通常、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。なお、症状により1回300mgまで増量できる。」である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

低用量アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1(COX-1)を阻害(セリン残基のアセチル化)することにより、トロンボキサン$A_2$($TXA_2$)の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す。血小板におけるCOX-1阻害作用は、血小板が本酵素を再合成できないため、不可逆的である[48),49)]。一方、血管組織ではCOX-1の再合成が行われるため、プロスタサイクリン($PGI_2$)合成阻害作用は可逆的で比較的速やかに回復する[50)]。なお、代謝物であ

るサリチル酸はCOX-1を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない。アスピリンのその他の作用(解熱、鎮痛、抗炎症)については成書[51]を参照のこと。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：アスピリン(Aspirin)

**化学名**：2-Acetoxybenzoic acid

**分子式**：$C_9H_8O_4$

**分子量**：180.16

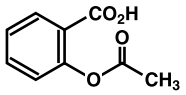
**性状**：本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

本品はエタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

本品は水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

本品は湿った空気中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

**化学構造式**：




**融点**：約136℃

## 22．包装

**〈PTP包装〉**

500錠[10錠(PTP)×50]

700錠[14錠(PTP)×50]

1000錠[10錠(PTP)×100]

**〈バラ包装〉**

500錠

## 23．主要文献


1) Ryan TJ, et al.: J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 1328-1419
2) 厚生省医薬安全局: 医薬品等安全性情報. 1998; 151: 2-7
3) Sim SM, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1991; 32: 17-21
4) 社内資料: アスピリン腸溶錠の単回投与試験
5) 社内資料: アスピリン腸溶錠(100mg, 300mg)とアスピリン普通錠(100mg, 300mg)との比較による相対的バイオアベイラビリティ試験
6) Fed Regist. 1998 Oct 23; 63: 56802-56818
7) Wilson JT, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1978; 23: 635-643
8) Pütter J: International symposium on present state of acetylsalicylic acid in research and therapeutic application. 1982; 49-59
9) Ali M, et al.: Stroke. 1980; 11: 9-13
10) Jimenez AH, et al.: Am J Cardiol. 1992; 69: 258-262
11) Lewis Jr HD, et al.: N Engl J Med. 1983; 309: 396-403
12) Cairns JA, et al.: N Engl J Med. 1985; 313: 1369-1375
13) The RISC Group: Lancet. 1990; 336: 827-830
14) Ridker PM, et al.: Ann Int Med. 1991; 114: 835-839
15) Nyman I, et al.: Lancet. 1992; 340: 497-501
16) Juul Möller S, et al.: Lancet. 1992; 340: 1421-1425
17) ISIS-2 Collaborative Group: Lancet. 1988; Ⅱ: 349-360
18) Baigent C, et al.: Circulation. 1993; 88. I-291
19) ISIS-3 Collaborative Group: Lancet. 1992; 339: 753-770
20) ISIS-4 Collaborative Group: Lancet. 1995; 345: 669-685
21) Elwood PC, et al.: Br Med J. 1974; I: 436-440
22) The CDPR Group: J Chron Dis. 1976; 29: 625-642
23) Elwood PC, et al.: Lancet. 1979; Ⅱ: 1313-1315
24) Elwood PC, et al.: J R Coll Gen Pract. 1979; 29: 413-416
25) Breddin K, et al.: Haemostasis. 1980; 9: 325-344
26) The AMIS Research Group: Circulation. 1980; 62: V79-V84
27) The PARIS Research Group: Circulation. 1980; 62: 449-461
28) Fields WS, et al.: Stroke. 1977; 8: 301-316
29) Bousser MG, et al.: Stroke. 1983; 14: 5-14
30) The ESPS Group: Lancet. 1987; Ⅱ: 1351-1354
31) UK-TIA Study Group: Br Med J. 1988; 296: 316-320
32) The SALT Collaborative Group: Lancet. 1991; 338: 1345-1349
33) The Dutch TIA Trial Study Group: N Engl J Med. 1991; 325: 1261-1266
34) Karepov VG, et al.: Neurology. 1994; 44: 579S
35) IST Collaborative Group: Lancet. 1997; 349: 1569-1581
36) CAST Collaborative Group: Lancet. 1997; 349: 1641-1649
37) McEnany MT, et al.: J Thorac Cardiovasc Surg. 1982; 83: 81-89
38) Chesebro JH, et al.: N Engl J Med. 1984; 310: 209-214
39) Lorenz RL, et al.: Lancet. 1984; Ⅰ: 1261-1264
40) Goldman S, et al.: Circulation. 1988; 77: 1324-1332
41) Goldman S, et al.: Circulation. 1989; 80: 1190-1197
42) Henderson WG, et al.: Controlled Clinical Trials. 1995; 16: 331-341
43) Thornton MA, et al.: Circulation. 1984; 69: 721-727
44) Schwartz L, et al.: N Engl J Med. 1988; 318: 1714-1719
45) Taylor RR, et al.: Am J Cardiol. 1991; 68: 874-878
46) Sato N, et al.: Pediatr Int. 1999; 41: 1-7
47) 草川三治他: 日小児会誌. 1983; 87: 2486-2491
48) Lecomte M, et al.: J Biol Chem. 1994; 269: 13207-13215
49) Smith WL, et al.: Curr Opin Invest Drugs. 1994; 3: 1-11
50) Gordon JL, et al.: Brit J Pharmac. 1978; 64: 481-483
51) 鎮痛・下熱・抗炎症薬および痛風の治療に用いる薬物. グッドマン・ギルマン薬理書. 第10版. 廣川書店, 2003: 872-934


## 24．文献請求先及び問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

2019年7月改訂（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873332 |

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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

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

経口抗凝固剤
日本薬局方ワルファリンカリウム錠

# ワーファリン錠0.5mg
# ワーファリン錠1mg
# ワーファリン錠5mg

Warfarin tablets

ワルファリンカリウム顆粒

# ワーファリン顆粒0.2%

Warfarin granules

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

**本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。[10.2参照]**

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）［本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］
**2.2** 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）［出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。］
**2.3** 重篤な腎障害のある患者［9.2.1参照］
**2.4** 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］
**2.5** 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者［出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］
**2.6** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
**2.7** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
**2.8** 骨粗鬆症治療用ビタミン$K_2$（メナテトレノン）製剤を投与中の患者［8.5、10.1参照］
**2.9** イグラチモドを投与中の患者［10.1参照］
**2.10** ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者［10.1参照］

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

| 販売名 | ワーファリン錠0.5mg | ワーファリン錠1mg | ワーファリン錠5mg | ワーファリン顆粒0.2% |
|---|---|---|---|---|
| 有効成分 | 1錠中<br>ワルファリンカリウム0.5mg | 1錠中<br>ワルファリンカリウム1mg | 1錠中<br>ワルファリンカリウム5mg | 0.5g中<br>ワルファリンカリウム1mg |
| 添加剤 | 黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 黄色5号アルミニウムレーキ、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース | 軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール |

**3.2 製剤の性状**

| 販売名 | | ワーファリン錠0.5mg | ワーファリン錠1mg | ワーファリン錠5mg | ワーファリン顆粒0.2% |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | | 素錠（割線入り） | 素錠（割線入り） | 素錠（割線入り） | 顆粒剤 |
| 識別コード | | ∈255 | ∈256 | ∈257 | |
| 外形 | 表 |  |  |  | |
| | 裏 |  |  |  | |
| | 側面 |  |  |  | |
| 直径（mm） | | 7.6 | 8.1 | 8.6 | |
| 質量（mg） | | 144 | 190 | 210 | |
| 厚さ（mm） | | 2.8 | 3.1 | 3.0 | |
| 色 | | 淡黄色 | 白色 | わずかに赤味をおびた橙色 | 暗赤色 |

**4. 効能又は効果**

**血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防**

**6. 用法及び用量**

本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。
初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。
ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。
抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。
成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。
小児における維持投与量（mg／kg／日）の目安を以下に示す。
12ヵ月未満：0.16mg／kg／日
1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg／kg／日

**7. 用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。
**7.2** プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。

7.3 成人における維持投与量は1日1回1～5mg程度となることが多い。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝固薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。

8.2 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。

8.3 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

8.4 出血等の副作用があらわれることがあるので、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）を実施し、血液凝固能管理を行うこと。[11.1.1参照]

8.5 ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。
[2.8、10.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者**
本剤の作用が増強されることがある。

**9.1.2 悪性腫瘍の患者**
悪性腫瘍の患者では、血液凝固能の亢進により血栓傾向となる一方で、腫瘍関連出血を生じることがある。また、全身状態や摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動を生じることがある。

**9.1.3 産褥婦**
出血しやすく、出血量が多くなることがある。

**9.1.4 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者**
甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、血液凝固能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。

### 9.2 腎機能障害患者

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

### 9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**
投与しないこと。ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。[2.4参照]

### 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。

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

### 9.6 授乳婦
本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。

### 9.7 小児等

9.7.1 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。

9.7.2 新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ビタミンK欠乏時の新生児に投与した場合、本剤の作用が増強されるおそれがある。新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

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

## 10. 相互作用

本剤（光学異性体のS体）は、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9によって代謝される。[16.4参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 骨粗鬆症治療用ビタミン$K_2$製剤<br>メナテトレノン<br>（グラケー）<br>[2.8、8.5参照] | 本剤の効果を減弱する。<br>患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン$K_2$製剤の投与を中止すること。 | ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。 |
| イグラチモド<br>（ケアラム、コルベット）<br>[2.9参照] | 本剤の作用を増強することがある。<br>患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。 | 機序は不明である。 |
| ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）<br>（フロリードゲル経口用、フロリードF注、オラビ錠口腔用）<br>[2.10参照] | 本剤の作用を増強することがある。また、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血やINR上昇に至ったとの報告もある。<br>患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与しないこと。 | ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

| 薬剤名等 | | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|---|
| ホルモン剤 | グルカゴン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| | 蛋白同化ステロイド<br>ナンドロロンデカン酸エステル等 | | | |
| | ダナゾール | | | 相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。<br>相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。<br>相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。 |
| | 男性ホルモン<br>メチルテストステロン等 | | | 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。 |
| 痔疾用剤 | トリベノシド<br>トリベノシド・リドカイン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| ビタミン剤 | ビタミンK及びビタミンK含有製剤 | フィトナジオン（ビタミン$K_1$） | 本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。 |
| | | メナテトレノン（ビタミン$K_2$） | | |
| | | 経腸栄養剤<br>高カロリー輸液用総合ビタミン剤等 | | |
| 抗血栓剤 | 血液凝固阻止剤 | ヘパリンナトリウム<br>ヘパリンカルシウム | 相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。 |
| | | 低分子量ヘパリン<br>ダルテパリンナトリウム等<br>ヘパリノイド<br>ダナパロイドナトリウム | | 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子等）阻害作用による。 |
| | | Xa阻害剤<br>フォンダパリヌクスナトリウム<br>エドキサバントシル酸塩水和物<br>リバーロキサバン<br>アピキサバン | | 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。 |
| | | 抗トロンビン剤<br>アルガトロバン水和物<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 | | 相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。 |
| | 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 | アスピリン | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。<br>本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。<br>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| | | イコサペント酸エチル<br>オザグレルナトリウム<br>クロピドグレル硫酸塩<br>サルポグレラート塩酸塩<br>シロスタゾール<br>チカグレロル<br>チクロピジン塩酸塩<br>プラスグレル塩酸塩<br>ベラプロストナトリウム<br>リマプロストアルファデクス等 | 相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 |
| | 血栓溶解剤 | ウロキナーゼ<br>アルテプラーゼ<br>モンテプラーゼ等 | | 相手薬剤のフィブリン溶解作用による。 |
| | アンチトロンビン製剤 | | | 相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。 |
| | 乾燥濃縮人活性化プロテインC | | | 相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）生成阻害作用による。 |
| | トロンボモデュリン　アルファ | | | 相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。 |
| | バトロキソビン | | | 相手薬剤の血液凝固因子（フィブリノゲン）分解作用による。 |
| 痛風治療剤 | アロプリノール | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | プロベネシド | | | 相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。 |
| | ベンズブロマロン | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| 酵素製剤 | プロナーゼ<br>ブロメライン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤のフィブリン溶解作用による。 |
| 糖尿病用剤 | スルホニル尿素系糖尿病用剤<br>グリベンクラミド<br>グリメピリド<br>クロルプロパミド<br>トルブタミド等 | | 本剤の作用を増強することがある。<br>また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。<br>併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。<br>本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。 |
| 抗リウマチ剤 | オーラノフィン | | 動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。 | 機序は不明である。 |
| | レフルノミド | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| 抗腫瘍剤 | アザチオプリン<br>メルカプトプリン | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。<br>なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。<br>本剤の作用増強については、機序不明である。 |
| | タモキシフェンクエン酸塩<br>トレミフェンクエン酸塩 | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | ゲフィチニブ | | | 機序は不明である。 |

| 薬剤名等 | | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|---|---|
| 抗腫瘍剤 | エルロチニブ塩酸塩 | | INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| | フルタミド | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。また、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウムでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血やINR上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。 | |
| | フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 | カペシタビン[1.参照] | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| | | フルオロウラシル<br>テガフール<br>テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム等 | | 機序は不明である。 |
| | イマチニブメシル酸塩 | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 |
| アレルギー用薬 | トラニラスト | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| | オザグレル塩酸塩水和物 | | 相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 |
| 抗生物質製剤 | アミノグリコシド系 | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミンK産生が抑制される。 |
| | クロラムフェニコール系 | | | |
| | セフェム系 | | | |
| | テトラサイクリン系 | | | |
| | ペニシリン系 | | | |
| | マクロライド系 | エリスロマイシン<br>クラリスロマイシン<br>ロキシスロマイシン | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | | アジスロマイシン<br>テリスロマイシン等 | | 機序は不明である。 |
| 抗結核薬 | リファンピシン | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 |
| | アミノサリチル酸類<br>パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等 | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 機序は不明である。 |
| | イソニアジド | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| 化学療法剤 | キノロン系抗菌剤 | ナリジクス酸 | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 |
| | | オフロキサシン<br>シプロフロキサシン<br>ノルフロキサシン<br>レボフロキサシン水和物等 | | 機序は不明である。 |
| | サルファ剤及びその配合剤<br>スルファメトキサゾール・トリメトプリム<br>サラゾスルファピリジン等 | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| 抗真菌剤 | グリセオフルビン | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 |
| | アゾール系抗真菌剤 | イトラコナゾール<br>フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>ボリコナゾール<br>ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）等 | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| 抗HIV薬 | ネビラピン | | 本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3Aに影響する。 |
| | サキナビル<br>サキナビルメシル酸塩<br>デラビルジンメシル酸塩<br>ホスアンプレナビルカルシウム水和物 | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| | アタザナビル硫酸塩 | | | 機序は不明である。 |
| | リトナビル<br>ロピナビル・リトナビル配合剤 | | 本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | |
| 抗原虫剤 | キニーネ塩酸塩水和物 | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。 |
| | メトロニダゾール | | | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。 |
| その他の医薬品 | ボセンタン水和物 | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。 |
| | 納豆菌含有製剤 | | | 納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。 |
| | インターフェロン | | 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。 |
| | ジスルフィラム | | | |
| | イブリフラボン | | | 機序は不明である。 |
| 飲食物 | アルコール | | 本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。 | アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。<br>アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。 |
| | セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | | 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 | 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。 |
| | ビタミンK含有食品 | 納豆<br>クロレラ食品<br>青汁 | 本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 | 左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。 |
| | | 上記以外のビタミンK含有食品 | 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。 | |

**11. 副作用**

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

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 出血**（頻度不明）

脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。本剤の抗凝固作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を考慮すること。脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、プロトロンビン複合体の静注又は新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。これらの場合には血栓再発に対し十分注意すること。[8.4参照]

**11.1.2 皮膚壊死**（頻度不明）

本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。

**11.1.3 カルシフィラキシス**（頻度不明）

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

**11.1.4 肝機能障害、黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

**11.2 その他の副作用**

| | 頻度不明 |
|---|---|
| 過敏症 | 発疹、瘙痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱 |
| 肝　臓 | AST、ALTの上昇等 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、下痢 |
| 皮　膚 | 脱毛 |
| その他 | 抗甲状腺作用 |

**13. 過量投与**

本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する[1]。

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

〈製剤共通〉

**14.1.1** 使用上の注意に該当する記載内容の他、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスを行うこと。

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

(2)定期的に診察を受け、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）を必ずしてもらうこと。

(3)手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談すること。

(4)創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。

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

(6)他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。

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

＜ワーファリン錠＞

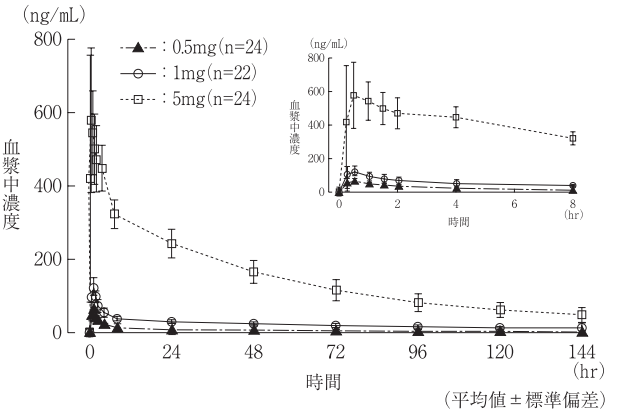
**14.1.3** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**16. 薬物動態**

**16.1 血中濃度**

＜ワーファリン錠＞

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




(平均値±標準偏差)

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の平均血漿中濃度推移

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

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

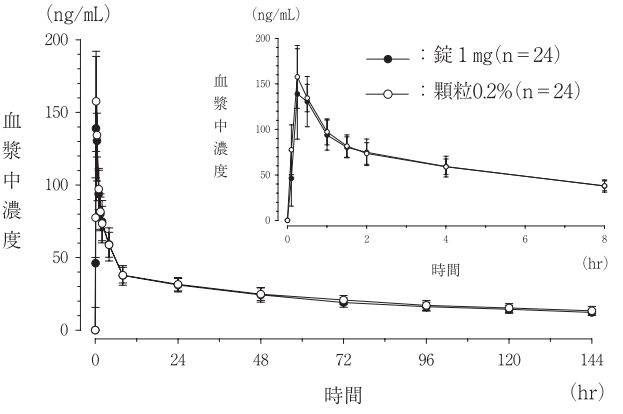
平均値±標準偏差、$t_{max}$は中央値（最小値-最大値）

＜ワーファリン顆粒＞

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

また、ワルファリンの薬物動態パラメータを表に示す。

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




(平均値±標準偏差)

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

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

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

平均値±標準偏差、$t_{max}$は中央値（最小値-最大値）

**16.2 吸収**

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

**16.3 分布**

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

**16.4 代謝**

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

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

**16.5 排泄**

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量である[6](外国人データ)。

## 17. 臨床成績

**17.1 有効性及び安全性に関する試験**

**17.1.1 国内臨床成績（静脈血栓に対する効果）**

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効であった[10]。

**17.1.2 海外臨床成績（静脈血栓に対する効果）**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 18. 薬効薬理

**18.1 作用機序**

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

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

**18.2 抗凝固作用**

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

**18.3 血栓形成抑制作用**

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

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ワルファリンカリウム（Warfarin Potassium）

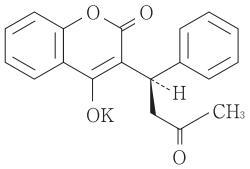
化学名：Monopotassium（*IRS*）-2-oxo-3-（3-oxo-1-phenylbutyl）chromen-4-olate

分子式：$C_{19}H_{15}KO_4$

分子量：346.42

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

構造式：




及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

〈ワーファリン錠〉

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

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

〈ワーファリン顆粒〉

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

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

## 22. 包装

〈ワーファリン錠0.5mg〉

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

〈ワーファリン錠1mg〉

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

〈ワーファリン錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］、100錠（ボトル、バラ）

〈ワーファリン顆粒0.2%〉

100g（ボトル）

## 23. 主要文献


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

**24．文献請求先及び問い合わせ先**

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

**26．製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

2019年10月改訂（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

抗血小板剤
シロスタゾール口腔内崩壊錠

# プレタール®OD錠50mg
# プレタール®OD錠100mg

Pletaal® OD tablets 50mg・100mg

| | プレタールOD錠50mg | プレタールOD錠100mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22100AMX02276 | 22100AMX02275 |
| 販売開始 | 2010年4月 | |

HD89D2B13

## 1. 警告

本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状（胸痛等）に対する問診を注意深く行うこと。脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP（pressure rate product）を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。［8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照］

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

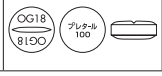
2.1 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］
2.2 うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.4参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|---|---|---|
| プレタールOD錠50mg | 1錠中 シロスタゾール50mg | D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム |
| プレタールOD錠100mg | 1錠中 シロスタゾール100mg | |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | 性状 | 外形 | 直径（mm） | 厚さ（mm） | 重さ（mg） | 識別コード |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プレタールOD錠50mg | 白色の素錠 |  | 7.0 | 2.8 | 約125 | − |
| プレタールOD錠100mg | 白色の割線入りの素錠 |  | 9.0 | 3.8 | 約250 | OG18 |

## 4. 効能又は効果

○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

## 6. 用法及び用量

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。［10.2参照］
8.3 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。［1.、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照］
8.4 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤（ミルリノン[1]、ベスナリノン[2]）に関しては、うっ血性心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。［2.2参照］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 月経期間中の患者

出血を助長するおそれがある。

#### 9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血した時、それを助長するおそれがある。

#### 9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者

脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。［1.、8.3、11.1.1、17.1.2参照］

#### 9.1.4 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者

出血性有害事象が発現しやすい。

#### 9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）

遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット）において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた（平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週）。

### 9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度の上昇が報告されている。［11.1.7、16.6.1参照］

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で異常胎児の増加[3]並びに出生児の低体重及び死亡児の増加[4]が報告されている。［2.4参照］

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[5]。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者
減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝される。[16.4参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ワルファリン等<br>血小板凝集を抑制する薬剤<br>アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等<br>プロスタグランジン$E_1$製剤及びその誘導体<br>アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等<br>[8.2参照] | 出血した時、それを助長するおそれがある。<br>併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤<br>マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)<br>HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)<br>アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)<br>シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等<br>グレープフルーツジュース<br>[16.7.2-16.7.5参照] | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。<br>また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。 | これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| 薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤<br>オメプラゾール等<br>[16.7.6参照] | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 | これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |

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

### 11.1 重大な副作用
**11.1.1 うっ血性心不全**(0.1%未満)、**心筋梗塞、狭心症、心室頻拍**(いずれも頻度不明)
[1.、8.3、9.1.3参照]

**11.1.2 出血(脳出血等の頭蓋内出血**(頻度不明)、**消化管出血**(0.1～5%未満)、**眼底出血**(0.1%未満)、**肺出血、鼻出血**(いずれも頻度不明))
脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。

**11.1.3 胃・十二指腸潰瘍**(0.1～5%未満)
出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

**11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)

**11.1.5 間質性肺炎**(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**11.1.6 肝機能障害**(0.1%未満)、**黄疸**(頻度不明)
AST、ALT、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがある。

**11.1.7 急性腎障害**(頻度不明)
[9.2参照]

### 11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹、皮疹、そう痒感 | 蕁麻疹 | 光線過敏症、紅斑 |
| 循環器 | | 動悸、頻脈、ほてり、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈 | 血圧上昇 | 血圧低下 |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重感 | 眠気、めまい、不眠、しびれ感 | 振戦、肩こり | 失神・一過性の意識消失 |
| 消化器 | | 腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常 | | 口渇 |
| 血液 | | | | 貧血、白血球減少、好酸球増多 |
| 出血傾向 | | 皮下出血 | 血尿 | |
| 肝臓 | | | AST・ALT・Al-P・LDHの上昇 | |
| 腎臓 | | 尿酸値上昇、頻尿 | | BUN上昇、クレアチニン上昇、排尿障害 |
| その他 | | 浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱 | 発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛 | 結膜炎、筋痛 |

## 14. 適用上の注意
### 14.1 薬剤調製時の注意
自動分包機を使用する場合には欠けることがあるため、カセットのセット位置等に配慮すること。

### 14.2 薬剤交付時の注意
〈製剤共通〉
**14.2.1** 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
**14.2.2** 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
**14.2.3** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
〈プレタールOD錠100mg〉
**14.2.4** プラスチックケース包装品は、専用モジュール(別売:服薬アシストモジュール)を装着して使用すること。また、患者へ交付する際には、使用方法を指導すること。

## 15. その他の注意
### 15.1 臨床使用に基づく情報
**15.1.1** 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた(本剤群11/520例、プラセボ群1/523例)。

15.1.2 シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある[6]。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた13週間経口投与毒性試験[7]及び52週間経口投与毒性試験[8]において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人男性にプレタールOD錠100mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す[9]。

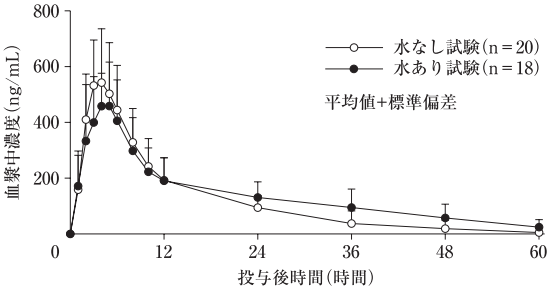



図16-1 プレタールOD錠100mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

表16-1 プレタールOD錠100mg単回投与時の薬物動態パラメータ

| | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{60h}$ (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 水なし試験 (n=20) | 3.65±1.53 | 587.33±174.93 | 10.13±4.73 | 7,134±2,039 |
| 水あり試験 (n=18) | 3.50±1.04 | 515.45±152.73 | 13.46±6.90 | 8,344±2,843 |

水なしと水ありは別の被験者である。 (平均値±標準偏差)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与したところ、食後投与の方が空腹時投与の場合より$C_{max}$で2.3倍、$AUC_{inf}$で1.4倍高かった。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

### 16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上(*in vitro*、平衡透析法、0.1～6μg/mL)、活性代謝物OPC-13015及びOPC-13213はそれぞれ97.4%及び53.7%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)であった[5,10]。

### 16.4 代謝

健康成人男性にシロスタゾール100mgを空腹時に経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化されたOPC-13015及び水酸化されたOPC-13213が検出された[11]。

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクロームP450のアイソザイムのうち主としてCYP3A4、次いでCYP2D6、CYP2C19により代謝される[12,13](*in vitro*)。[10.参照]

### 16.5 排泄

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を経口投与した時、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝物として尿中に排泄された[11]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者(クレアチニンクリアランス5～25mL/min)にシロスタゾール1日100mgを8日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールの$C_{max}$は29%、AUCは39%減少したが、活性代謝物のOPC-13213の$C_{max}$は173%、AUCは209%増加した。軽度(クレアチニンクリアランス50～89mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス26～49mL/min)の被験者において差は認められなかった[14](外国人データ)。[9.2参照]

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者にシロスタゾール100mgを単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった(シロスタゾールの$C_{max}$は7%減少し、AUCは8%増加した)[15](外国人データ)。[9.3.1参照]

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 ワルファリン

シロスタゾール100mgとワルファリン25mgを併用投与したところ、シロスタゾールはR-、S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

#### 16.7.2 エリスロマイシン

エリスロマイシン500mg(1日3回)を7日間前投与後、シロスタゾール100mgとエリスロマイシン500mg(1日3回)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は47%、AUCは87%増加した[17](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.3 ケトコナゾール

シロスタゾール100mgとケトコナゾール400mg(経口剤：国内未発売)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は94%、AUCは129%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.4 ジルチアゼム塩酸塩

シロスタゾール100mgとジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は34%、AUCは44%増加した[19](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.5 グレープフルーツジュース

シロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は46%、AUCは14%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.6 オメプラゾール

オメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与後、シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は18%、AUCは26%増加した[20](外国人データ)。[10.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善〉

#### 17.1.1 国内臨床試験

慢性動脈閉塞症患者205例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(100～200mg/日)[注)]において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上66.1%(119/180例)、やや改善以上85.0%(153/180例)であった[21]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳梗塞患者1,069例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール100mgを1日2回、最短1年(最長4年)投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ5.75%(総観察期間(人×年)：973.7、脳梗塞再発例数：56)に対し、シロスタゾール3.43%(総観察期間(人×年)：873.8、脳梗塞再発例数：30)であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ0.92%及び0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群(0/518例)に対しシロスタゾール群(6/516例)で多く認められた[22]。[1.、8.3、9.1.3参照]

副作用発現頻度は520例中137例(26.3%)であった。主な副作用は、頭痛53例(10.2%)、動悸27例(5.2%)、頭重(感)12例(2.3%)、嘔気7例(1.3%)、食欲不振5例(1.0%)及び不眠(症)5例(1.0%)であった。

**17.2 製造販売後調査等**

プレタール錠の成績を以下に示す。

**〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉**

**17.2.1 国内製造販売後臨床試験**

脳梗塞患者(心原性脳塞栓症を除く)2,716例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール100mg1日2回又はアスピリン81mg1日1回を投与した。主要評価項目である脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の年間発症率は、アスピリン3.71%(総観察期間(人×年):3,203.6、発症例数:119)に対し、シロスタゾール2.76%(総観察期間(人×年):2,965.9、発症例数:82)であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された(アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比:0.743(95%信頼区間:0.564～0.981)、非劣性の許容限界値はハザード比1.33)。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で0.880(95%信頼区間:0.645～1.200)、虚血性脳血管障害(脳梗塞、TIA)の発症で0.898(95%信頼区間:0.675～1.194)、全死亡で1.072(95%信頼区間:0.497～2.313)、脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で0.799(95%信頼区間:0.643～0.994)であった[23]。

副作用発現頻度は、シロスタゾール群で1337例中702例(52.5%)、アスピリン群で1335例中562例(42.1%)であった。主な副作用は、シロスタゾール群では頭痛208例(15.6%)、動悸130例(9.7%)、頻脈73例(5.5%)及び洞性頻脈39例(2.9%)、アスピリン群で頭痛59例(4.4%)、皮下出血32例(2.4%)、胃潰瘍24例(1.8%)及び脳出血24例(1.8%)であった。

## 18. 薬効薬理

**18.1 作用機序**

18.1.1 ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、セロトニン、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサン$A_2$による血小板凝集を抑制する[24]。

18.1.2 血小板及び血管平滑筋PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害することにより[25]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。

18.1.3 ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞[26]又は、プロスタグランジン$E_1$[27]の存在下で増強する。

18.1.4 イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジン$I_2$或いはアデノシンの存在下で増強する。

**18.2 抗血小板作用**

18.2.1 ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリン、トロンビンによる血小板凝集を抑制した[28,29]。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した[27](*in vitro*)。

18.2.2 ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた[28](*in vitro*)。

18.2.3 ヒト血小板において、トロンボキサン$A_2$産生を抑制した[26](*in vitro*)。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[29](*in vitro*)。

18.2.5 ビーグル犬[28]及びブタ[30]への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。

18.2.6 ラットへの連続経口投与で、ADPによる血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった。

18.2.7 慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制した[31,32]。

18.2.8 ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった[32]。

18.2.9 シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに48時間後には投与前値に復し、リバウンド現象(凝集亢進)も認められなかった[32]。

**18.3 抗血栓作用**

18.3.1 マウスにADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制した[28]。

18.3.2 イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した[33]。

18.3.3 イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した[34]。

18.3.4 ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した[30]。

18.3.5 ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた[35]。

18.3.6 一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた[36]。

**18.4 血管拡張作用**

18.4.1 KCl、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた。

18.4.2 麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた[37]。

18.4.3 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた[37]。

18.4.4 無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた。

18.4.5 慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた[38,39]。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた[40]。

18.4.6 虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた[41]。

**18.5 血管平滑筋細胞に対する作用**

18.5.1 ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した[42](*in vitro*)。

18.5.2 ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した[43]。

**18.6 血管内皮細胞に対する作用**

18.6.1 ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進した[44](*in vitro*)。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[45～47](*in vitro*)。

18.6.3 ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した(*in vitro*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:シロスタゾール〔Cilostazol(JAN)〕

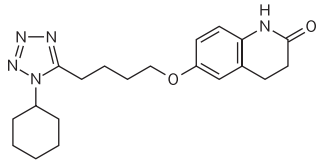
化学名:6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl) butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

分子式:$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量:369.46

性状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール、エタノール(99.5)又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



融点:158～162℃

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は無包装状態で高湿度により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合には特に注意すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。

20.3 PTP包装品及びプラスチックケース包装品は、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

**〈プレタールOD錠50mg〉**

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

プラスチックボトル:500錠(バラ、乾燥剤入り)

**〈プレタールOD錠100mg〉**

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

プラスチックボトル:500錠(バラ、乾燥剤入り)

プラスチックケース:56錠×1

## 23．主要文献


1）Packer，M．et al．：New Engl J Med．1991；325(21)：1468-1475.
2）Cohn，J．N．et al．：New Engl J Med．1998；339(25)：1810-1816.
3）西大條亮一 ほか：医薬品研究．1985；16(5)：1053-1072.
4）江崎孝三郎 ほか：医薬品研究．1985；16(5)：1073-1092.
5）Akiyama，H．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1124-1132.
6）Bramer，S．L．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：69-77.
7）永野耕一 ほか：医薬品研究．1985；16(6)：1268-1284.
8）永野耕一 ほか：医薬品研究．1985；16(6)：1305-1324.
9）長谷川節雄 ほか：薬理と治療．2012；40(11)：955-964.
10）藤尾直希：社内資料(代謝産物の*in vitro*タンパク結合率)．1997.
11）Akiyama，H．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1133-1140.
12）工藤庄次：社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験)．1994.
13）藤尾直希：社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験(2))．1995.
14）Mallikaarjun，S．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：33-40.
15）Bramer，S．L．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：25-32.
16）Mallikaarjun，S．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：79-86.
17）Suri，A．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：61-68.
18）Kisicki，J．C．et al．：社内資料(ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験)．2001.
19）Hunt，T．et al．：社内資料(ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験)．2000.
20）Suri，A．et al．：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：53-59.
21）三島好雄 ほか：臨床評価．1986；14(1)：13-41.
22）前川達郎 ほか：社内資料(CSPS)．2003.
23）Shinohara，Y．et al．：Lancet Neurol．2010；9(10)：959-968.
24）Kimura，Y．et al．：社内資料(血小板機能抑制作用機序)．1986.
25）Sudo，T．et al．：Biochem Pharmacol．2000；59(4)：347-356.
26）Igawa，T．et al．：Thromb Res．1990；57(4)：617-623.
27）Minami，N．et al．：Life Sci．1997；61(25)：383-389.
28）Kimura，Y．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1144-1149.
29）Matsumoto，Y．et al．：Thromb Res．1999；95(1)：19-29.
30）Kohda，N．et al．：Thromb Res．1999；96(4)：261-268.
31）勝村達喜 ほか：薬理と治療．1986；14(3)：1531-1536.
32）Yasunaga，K．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1189-1192.
33）Kawamura，K．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1154-1156.
34）安田慶秀 ほか：脈管学．1988；28(2)：135-139.
35）Watanabe，K．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1986；36(II)：1022-1024.
36）後藤文男 ほか：臨床評価．2000；27(3)：615-643.
37）Kawamura，K．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1149-1154.
38）Kamiya，T．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1201-1203.
39）Yasuda，K．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1198-1200.
40）Ohashi，S．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1203-1208.
41）Kobayashi，S．et al．：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1193-1197.
42）Hayashi，S．et al．：Hypertension．2000；35(1)：237-243.
43）Ishizaka，N．et al．：Atherosclerosis．1999；142(1)：41-46.
44）Hashimoto，A．et al．：Atherosclerosis．2006；189(2)：350-357.
45）Omi，H．et al．：Microvasc Res．2004；68(2)：119-125.
46）Otsuki，M．et al．：Atherosclerosis．2001；158(1)：121-128.
47）Nishio，Y．et al．：Horm Metab Res．1997；29(10)：491-495.


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


Otsuka　大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

2019年10月改訂（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

| 承認番号 | 21900AMX00602 |
|---|---|
| 販売開始 | 2007年7月 |

抗血小板剤
シロスタゾール散

# プレタール®散20%

Pletaal® powder 20%

HD23O2B16

**1．警告**

**本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状（胸痛等）に対する問診を注意深く行うこと。脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP（pressure rate product）を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。［8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照］**

**2．禁忌（次の患者には投与しないこと）**

2.1 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］

2.2 うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.4参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|---|---|---|
| プレタール散20% | 1g中<br>シロスタゾール200mg | D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、香料 |

### 3.2 製剤の性状

本剤は白色の散剤で、においはないか、又はわずかに芳香がある。

## 4．効能又は効果

**○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善**

**○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制**

## 5．効能又は効果に関連する注意

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

## 6．用法及び用量

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

## 8．重要な基本的注意

8.1 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。

8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。［10.2参照］

8.3 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。［1.、9.1.3、11.1.1、17.1.2参照］

8.4 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤（ミルリノン[1]、ベスナリノン[2]）に関しては、うっ血性心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。［2.2参照］

## 9．特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 月経期間中の患者

出血を助長するおそれがある。

#### 9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血した時、それを助長するおそれがある。

#### 9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者

脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。［1.、8.3、11.1.1、17.1.2参照］

#### 9.1.4 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者

出血性有害事象が発現しやすい。

#### 9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）

遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット）において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた（平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週）。

### 9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度の上昇が報告されている。［11.1.7、16.6.1参照］

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で異常胎児の増加[3]並びに出生児の低体重及び死亡児の増加[4]が報告されている。［2.4参照］

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[5]。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

## 10．相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝される。［16.4参照］

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ワルファリン等<br>血小板凝集を抑制する薬剤<br>アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等<br>プロスタグランジン$E_1$製剤及びその誘導体<br>アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等<br>[8.2参照] | 出血した時、それを助長するおそれがある。<br>併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 薬物代謝酵素(CYP3A4)を阻害する薬剤<br>マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)<br>HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)<br>アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ミコナゾール等)<br>シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等<br>グレープフルーツジュース<br>[16.7.2-16.7.5参照] | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。<br>また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。 | これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| 薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤<br>オメプラゾール等<br>[16.7.6参照] | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 | これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 うっ血性心不全**(0.1%未満)、**心筋梗塞、狭心症、心室頻拍**(いずれも頻度不明)

[1.、8.3、9.1.3参照]

**11.1.2 出血(脳出血等の頭蓋内出血**(頻度不明)、**消化管出血**(0.1～5%未満)、**眼底出血**(0.1%未満)、**肺出血、鼻出血**(いずれも頻度不明))

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。

**11.1.3 胃・十二指腸潰瘍**(0.1～5%未満)

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

**11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)

**11.1.5 間質性肺炎**(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**11.1.6 肝機能障害**(0.1%未満)、**黄疸**(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがある。

**11.1.7 急性腎障害**(頻度不明)

[9.2参照]

### 11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹、皮疹、そう痒感 | 蕁麻疹 | 光線過敏症、紅斑 |
| 循環器 | | 動悸、頻脈、ほてり、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈 | 血圧上昇 | 血圧低下 |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重感 | 眠気、めまい、不眠、しびれ感 | 振戦、肩こり | 失神・一過性の意識消失 |
| 消化器 | | 腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常 | | 口渇 |
| 血液 | | | | 貧血、白血球減少、好酸球増多 |
| 出血傾向 | | 皮下出血 | 血尿 | |
| 肝臓 | | | AST・ALT・Al-P・LDHの上昇 | |
| 腎臓 | | 尿酸値上昇、頻尿 | | BUN上昇、クレアチニン上昇、排尿障害 |
| その他 | | 浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱 | 発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛 | 結膜炎、筋痛 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

**14.1.1** 本剤は口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用する場合には、舌の上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。

**14.1.2** 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた(本剤群11/520例、プラセボ群1/523例)。

**15.1.2** シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある[6)]。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた13週間経口投与毒性試験[7)]及び52週間経口投与毒性試験[8)]において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人男性にシロスタゾール100mg(散剤又は錠剤)を空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す。散剤は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいてもプレタール錠100mgと生物学的に同等であった(図16-1、表16-1)[9]。

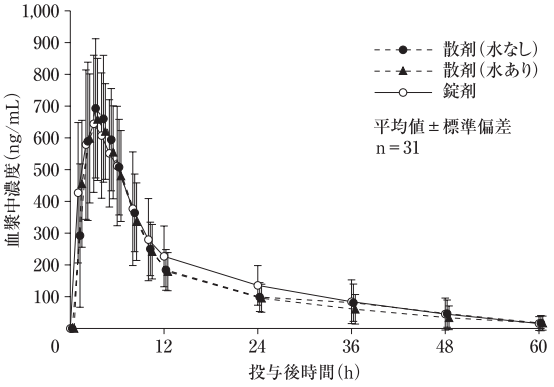



図16-1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

表16-1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 剤形 | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{60hr}$ (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 散剤(水なし) | 3.13±0.92 | 734.8±198.9 | 12.75±6.76 | 8,932.8±2,195.0 |
| 散剤(水あり) | 2.87±1.02 | 710.8±178.7 | 12.94±8.15 | 8,369.1±1,985.4 |
| 錠剤 | 3.10±1.04 | 708.3±219.0 | 10.95±6.20 | 9,755.0±2,681.7 |

(平均値±標準偏差、n=31)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与したところ、食後投与の方が空腹時投与の場合より$C_{max}$で2.3倍、$AUC_{inf}$で1.4倍高かった。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

### 16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上(*in vitro*、平衡透析法、0.1～6μg/mL)、活性代謝物OPC-13015及びOPC-13213はそれぞれ97.4%及び53.7%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)であった[5,10]。

### 16.4 代謝

健康成人男性にシロスタゾール100mgを空腹時に経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化されたOPC-13015及び水酸化されたOPC-13213が検出された[11]。

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクロームP450のアイソザイムのうち主としてCYP3A4、次いでCYP2D6、CYP2C19により代謝される[12,13](*in vitro*)。[10.参照]

### 16.5 排泄

健康成人男性にシロスタゾール50mg[注)]を経口投与した時、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝物として尿中に排泄された[11]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者(クレアチニンクリアランス5～25mL/min)にシロスタゾール1日100mgを8日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールの$C_{max}$は29%、AUCは39%減少したが、活性代謝物のOPC-13213の$C_{max}$は173%、AUCは209%増加した。軽度(クレアチニンクリアランス50～89mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス26～49mL/min)の被験者において差は認められなかった[14](外国人データ)。[9.2参照]

#### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度(Child-Pugh分類A)及び中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害被験者にシロスタゾール100mgを単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった(シロスタゾールの$C_{max}$は7%減少し、AUCは8%増加した)[15](外国人データ)。[9.3.1参照]

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 ワルファリン

シロスタゾール100mgとワルファリン25mgを併用投与したところ、シロスタゾールはR-、S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

#### 16.7.2 エリスロマイシン

エリスロマイシン500mg(1日3回)を7日間前投与後、シロスタゾール100mgとエリスロマイシン500mg(1日3回)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は47%、AUCは87%増加した[17](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.3 ケトコナゾール

シロスタゾール100mgとケトコナゾール400mg(経口剤:国内未発売)を併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は94%、AUCは129%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.4 ジルチアゼム塩酸塩

シロスタゾール100mgとジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は34%、AUCは44%増加した[19](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.5 グレープフルーツジュース

シロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は46%、AUCは14%増加した[18](外国人データ)。[10.2参照]

#### 16.7.6 オメプラゾール

オメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与後、シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与したところ、シロスタゾール100mg単独投与に比べてシロスタゾールの$C_{max}$は18%、AUCは26%増加した[20](外国人データ)。[10.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善〉

#### 17.1.1 国内臨床試験

慢性動脈閉塞症患者205例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(100～200mg/日)[注)]において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上66.1%(119/180例)、やや改善以上85.0%(153/180例)であった[21]。

注)本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

脳梗塞患者1,069例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール100mgを1日2回、最短1年(最長4年)投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ5.75%(総観察期間(人×年):973.7、脳梗塞再発例数:56)に対し、シロスタゾール3.43%(総観察期間(人×年):873.8、脳梗塞再発例数:30)であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ0.92%及び0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群(0/518例)に対しシロスタゾール群(6/516例)で多く認められた[22]。[1.、8.3、9.1.3参照]

副作用発現頻度は520例中137例(26.3%)であった。主な副作用は、頭痛53例(10.2%)、動悸27例(5.2%)、頭重(感)12例(2.3%)、嘔気7例(1.3%)、食欲不振5例(1.0%)及び不眠(症)5例(1.0%)であった。

### 17.2 製造販売後調査等

プレタール錠の成績を以下に示す。

〈脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制〉

#### 17.2.1 国内製造販売後臨床試験

脳梗塞患者(心原性脳塞栓症を除く)2,716例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール100mg1日2回又はアスピリン81mg1日1回を投与した。主要評価項目である脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の年間発症率は、アスピリン3.71%(総観察期間(人×年):3,203.6、発症例数:119)に対し、シロスタゾール2.76%(総観

察期間(人×年):2,965.9、発症例数:82)であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された(アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比:0.743(95%信頼区間:0.564～0.981)、非劣性の許容限界値はハザード比1.33)。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で0.880(95%信頼区間:0.645～1.200)、虚血性脳血管障害(脳梗塞、TIA)の発症で0.898(95%信頼区間:0.675～1.194)、全死亡で1.072(95%信頼区間:0.497～2.313)、脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で0.799(95%信頼区間:0.643～0.994)であった[23]。

副作用発現頻度は、シロスタゾール群で1337例中702例(52.5%)、アスピリン群で1335例中562例(42.1%)であった。主な副作用は、シロスタゾール群では頭痛208例(15.6%)、動悸130例(9.7%)、頻脈73例(5.5%)及び洞性頻脈39例(2.9%)、アスピリン群で頭痛59例(4.4%)、皮下出血32例(2.4%)、胃潰瘍24例(1.8%)及び脳出血24例(1.8%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

18.1.1 ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、セロトニン、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサン$A_2$による血小板凝集を抑制する[24]。

18.1.2 血小板及び血管平滑筋PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害することにより[25]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。

18.1.3 ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞[26]又は、プロスタグランジン$E_1$[27]の存在下で増強する。

18.1.4 イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジン$I_2$或いはアデノシンの存在下で増強する。

### 18.2 抗血小板作用

18.2.1 ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリン、トロンビンによる血小板凝集を抑制した[28,29]。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した[27](*in vitro*)。

18.2.2 ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた[28](*in vitro*)。

18.2.3 ヒト血小板において、トロンボキサン$A_2$産生を抑制した[26](*in vitro*)。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[29](*in vitro*)。

18.2.5 ビーグル犬[28]及びブタ[30]への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。

18.2.6 ラットへの連続経口投与で、ADPによる血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった。

18.2.7 慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制した[31,32]。

18.2.8 ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった[32]。

18.2.9 シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに48時間後には投与前値に復し、リバウンド現象(凝集亢進)も認められなかった[32]。

### 18.3 抗血栓作用

18.3.1 マウスにADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制した[28]。

18.3.2 イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した[33]。

18.3.3 イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した[34]。

18.3.4 ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した[30]。

18.3.5 ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた[35]。

18.3.6 一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた[36]。

### 18.4 血管拡張作用

18.4.1 KCl、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた。

18.4.2 麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた[37]。

18.4.3 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた[37]。

18.4.4 無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた。

18.4.5 慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた[38,39]。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた[40]。

18.4.6 虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた[41]。

### 18.5 血管平滑筋細胞に対する作用

18.5.1 ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した[42](*in vitro*)。

18.5.2 ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した[43]。

### 18.6 血管内皮細胞に対する作用

18.6.1 ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進した[44](*in vitro*)。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[45～47](*in vitro*)。

18.6.3 ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した(*in vitro*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:シロスタゾール〔Cilostazol(JAN)〕

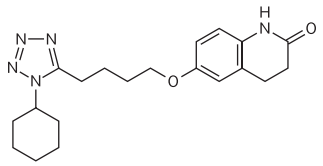
化学名:6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl) butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

分子式:$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量:369.46

性状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール、エタノール(99.5)又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



融点:158～162℃

## 22. 包装

HS:0.25g×140包(2包×70)、0.5g×140包(2包×70)

プラスチックボトル:100g

## 23. 主要文献


1) Packer, M. et al.:New Engl J Med. 1991;325(21):1468-1475.
2) Cohn, J. N. et al.:New Engl J Med. 1998;339(25):1810-1816.
3) 西大條亮一 ほか:医薬品研究. 1985;16(5):1053-1072.
4) 江崎孝三郎 ほか:医薬品研究. 1985;16(5):1073-1092.
5) Akiyama, H. et al.:Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985;35(II):1124-1132.
6) Bramer, S. L. et al.:Clin Pharmacokinet. 1999;37(Suppl.2):69-77.
7) 永野耕一 ほか:医薬品研究. 1985;16(6):1268-1284.
8) 永野耕一 ほか:医薬品研究. 1985;16(6):1305-1324.
9) 長谷川節雄 ほか:薬理と治療. 2007;35(1):81-88.
10) 藤尾直希:社内資料(代謝産物の*in vitro*タンパク結合率). 1997.
11) Akiyama, H. et al.:Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985;35(II):1133-1140.
12) 工藤庄次:社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験). 1994.
13) 藤尾直希:社内資料(発現系P450による*in vitro*代謝試験(2)). 1995.
14) Mallikaarjun, S. et al.:Clin Pharmacokinet. 1999;37(Suppl.2):33-40.
15) Bramer, S. L. et al.:Clin Pharmacokinet. 1999;37(Suppl.2):25-32.
16) Mallikaarjun, S. et al.:Clin Pharmacokinet. 1999;37(Suppl.2):79-86.
17) Suri, A. et al.:Clin Pharmacokinet. 1999;37(Suppl.2):61-68.

18）Kisicki，J．C．et al.：社内資料(ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験)．2001.
19）Hunt，T．et al.：社内資料(ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験)．2000.
20）Suri，A．et al.：Clin Pharmacokinet．1999；37(Suppl.2)：53-59.
21）三島好雄 ほか：臨床評価．1986；14(1)：13-41.
22）前川達郎 ほか：社内資料(CSPS)．2003.
23）Shinohara，Y．et al.：Lancet Neurol．2010；9(10)：959-968.
24）Kimura，Y．et al.：社内資料(血小板機能抑制作用機序)．1986.
25）Sudo，T．et al.：Biochem Pharmacol．2000；59(4)：347-356.
26）Igawa，T．et al.：Thromb Res．1990；57(4)：617-623.
27）Minami，N．et al.：Life Sci．1997；61(25)：383-389.
28）Kimura，Y．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1144-1149.
29）Matsumoto，Y．et al.：Thromb Res．1999；95(1)：19-29.
30）Kohda，N．et al.：Thromb Res．1999；96(4)：261-268.
31）勝村達喜 ほか：薬理と治療．1986；14(3)：1531-1536.
32）Yasunaga，K．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1189-1192.
33）Kawamura，K．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1154-1156.
34）安田慶秀 ほか：脈管学．1988；28(2)：135-139.
35）Watanabe，K．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1986；36(II)：1022-1024.
36）後藤文男 ほか：臨床評価．2000；27(3)：615-643.
37）Kawamura，K．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1149-1154.
38）Kamiya，T．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1201-1203.
39）Yasuda，K．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1198-1200.
40）Ohashi，S．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1203-1208.
41）Kobayashi，S．et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res．1985；35(II)：1193-1197.
42）Hayashi，S．et al.：Hypertension．2000；35(1)：237-243.
43）Ishizaka，N．et al.：Atherosclerosis．1999；142(1)：41-46.
44）Hashimoto，A．et al.：Atherosclerosis．2006；189(2)：350-357.
45）Omi，H．et al.：Microvasc Res．2004；68(2)：119-125.
46）Otsuki，M．et al.：Atherosclerosis．2001；158(1)：121-128.
47）Nishio，Y．et al.：Horm Metab Res．1997；29(10)：491-495.

## 24．文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

Otsuka　大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

**2020年12月改訂（第３版）
*2020年６月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

| | プラビックス錠25mg | プラビックス錠75mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 21800AMZ10009 | 21800AMZ10008 |
| 販売開始 | 2006年５月 | 2006年５月 |

D0285820

抗血小板剤
日本薬局方　クロピドグレル硫酸塩錠
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

# プラビックス®錠25mg
# プラビックス®錠75mg
# Plavix® Tablets

Plavix® SANOFI

## *2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状
### 3.1 組成

| 販売名 | プラビックス錠25mg | プラビックス錠75mg |
|---|---|---|
| 有効成分（１錠中） | クロピドグレル25mg（日局クロピドグレル硫酸塩として32.63mg） | クロピドグレル75mg（日局クロピドグレル硫酸塩として97.88mg） |
| 添加剤 | 無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ | |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | プラビックス錠25mg | プラビックス錠75mg |
|---|---|---|
| 色・剤形 | 白色～微黄白色・フィルムコーティング錠 | |
| 外形 |  |  |
| 直径（mm） | 6.8 | 8.7 |
| 厚さ（mm） | 3.7 | 4.9 |
| 重量（mg） | 約120 | 約269 |
| 本体表示 | プラビックス25 | プラビックス75 |

## 4. 効能又は効果
○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

## 5. 効能又は効果に関連する注意
〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

## 6. 用法及び用量
〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを１日１回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを１日１回経口投与する。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを１日１回経口投与し、その後、維持量として１日１回75mgを経口投与する。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを１日１回経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 空腹時の投与は避けることが望ましい。国内第１相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉
7.2 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg１日１回から投与すること。［9.1.1 参照］

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
**7.3 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
7.4 ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
7.5 PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも４日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

## 8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後２ヵ月間は、２週間に１回程度の血液検査等の実施を考慮すること。［11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照］
8.2 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。［11.1.1、17.1.2、18.2 参照］
8.3 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。［9.1.1 参照］
8.4 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されている[1)]。［10.2、11.1.1 参照］
8.5 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。［11.1.1 参照］
8.6 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。［11.1.9 参照］

**8.7** 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。［11.1.1、18.1 参照］

**〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉**

**8.8** ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。［10.2、17.1.2、17.1.3 参照］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1** 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。

・出血傾向及びその素因のある患者［7.2 参照］
・高血圧が持続している患者［8.3 参照］
・低体重の患者

**9.1.2 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者**

### 9.2 腎機能障害患者

**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**

出血の危険性が高くなるおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

出血の危険性が高くなるおそれがある。

### 9.5 妊婦

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

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすい。

## 10. 相互作用

本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。［16.4 参照］

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）［11.1.1 参照］ | 本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。 |
| 抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）［8.4、8.8、11.1.1 参照］ | 出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤<br>オメプラゾール | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等）［11.1.1 参照］ | 出血を助長するおそれがある。 | SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。 |
| 薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤<br>レパグリニド［16.7.1 参照］ | レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。 | 本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。 |
| * セレキシパグ［16.7.2 参照］ | セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の$C_{max}$及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。 | |
| ** 強力なCYP2C19誘導薬<br>リファンピシン | 本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力なCYP2C19誘導薬との併用は避けることが望ましい。 | クロピドグレルは主にCYP2C19によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。 |
| ** モルヒネ | 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 | モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 出血（脳出血等の頭蓋内出血**（1%未満）、**硬膜下血腫**（0.1%未満）、**吐血**（頻度不明）、**下血、胃腸出血、眼底出血**（いずれも1%未満）、**関節血腫**（0.1%未満）、**腹部血腫**（0.1%未満）、**後腹膜出血**（頻度不明）**等）**

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、投与を中止し、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。［8.2、8.4、8.5、8.7、10.2 参照］

**11.1.2 胃・十二指腸潰瘍**（頻度不明）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

**11.1.3 肝機能障害、黄疸**

ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明）、肝炎（頻度不明）等があらわれることがある。［8.1 参照］

**11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）**（頻度不明）

TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破砕赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破砕赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。［8.1 参照］

**11.1.5 間質性肺炎**（0.1%未満）、**好酸球性肺炎**（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**11.1.6 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症**（頻度不明）

［8.1 参照］

**11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症**（頻度不明）

**11.1.8 薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、

発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

**11.1.9 後天性血友病**（頻度不明）

［8.6 参照］

**11.1.10 横紋筋融解症**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

| | 副作用発現頻度 | | |
|---|---|---|---|
| | 0.1～5％未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 血液 | 皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多 | 月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少 | 血清病 |
| 肝臓 | Al-P上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇 | 胆嚢炎、胆石症、黄疸 | |
| 消化器 | 消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐 | 腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血 | 大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎 |
| 代謝異常 | 中性脂肪上昇、CK上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K上昇、アルブミン低下 | 血糖上昇、K下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降 | |
| 過敏症 | 発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑 | 光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫 | アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣 |
| 皮膚 | | 脱毛、皮膚乾燥 | 水疱性皮疹、扁平苔癬 |
| 感覚器 | | 眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常 | 味覚消失 |
| 精神神経系 | 頭痛、高血圧、めまい | しびれ、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動 | |
| 循環器 | 浮腫、頻脈、不整脈 | 動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈 | 血管炎 |
| 腎臓 | BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害 | 急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染 | 糸球体症 |
| 呼吸器 | | 咳、気管支肺炎、胸水、痰 | |
| その他 | ほてり、関節炎、発熱、異常感（浮遊感、気分不良） | 多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP上昇 | 筋痛、関節痛、女性化乳房 |

## 13. 過量投与

### 13.1 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の最大血小板凝集能（5 μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity（MAI）：%）は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer（EM）群、Intermediate metabolizer（IM）群、Poor metabolizer（PM）群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34であり、その後6日間にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAI（%）は、それぞれ32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した[2]。［16.4 参照］

**15.1.2** 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験[3]及び複数の観察研究[4~7]において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

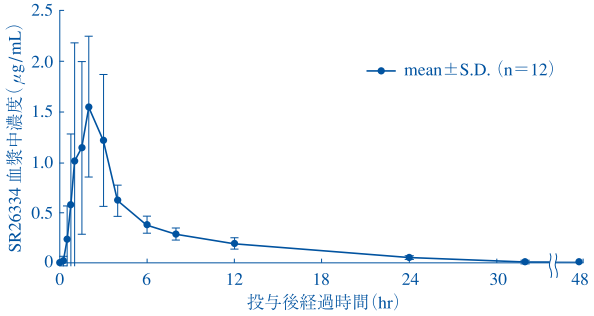
**15.1.3** 本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性があるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があり、HLA型を解析した症例の中には、インスリン自己免疫症候群の発現と強く相関するとの報告があるHLA-DR4（DRB1＊0406）を有する症例があった。なお、日本人はHLA-DR4（DRB1＊0406）を保有する頻度が高いとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）を食後に単回経口投与した場合のSR26334（主代謝物）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[8]。

クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のRS26334の血漿中濃度推移




クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

| $t_{max}$（hr） | $C_{max}$（μg/mL） | $t_{1/2}$（hr） | $AUC_{0-48}$（μg・hr/mL） |
|---|---|---|---|
| 1.9±0.8 | 2.29±0.46 | 6.9±0.9 | 8.46±1.36 |

（mean±S.D., n=12）

$t_{max}$：最高血漿中濃度到達時間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、$t_{1/2}$：半減期
$AUC_{0-48}$：血漿中濃度時間曲線下面積（0～48時間）

### 16.3 分布

ラットに$^{14}$C-4-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして5.0mg/kg）を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25～2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった[9]。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない[10]。

### 16.4 代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、(1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334（主代謝物）を生成する経路と、(2) 薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）による酸化型代謝物を

生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される[11]。
血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在した。クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は主にCYP2C19であり、その他にCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等が関与する[12, 13, 14]。また、SR26334はCYP2C9を阻害し、グルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する[15, 16]（*in vitro*）。［10.、15.1.1 参照］

### 16.5 排泄
健康成人に$^{14}$C-4-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）を単回経口投与した場合、投与５日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された[17]（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者
#### 16.6.1 腎機能障害患者
慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度（５～15mL/分）と中等度（30～60mL/分）の２グループに分け、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）を８日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった[18]（外国人データ）。
#### 16.6.2 肝機能障害患者
肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）を10日間反復経口投与した結果、未変化体の$C_{max}$が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった[19]（外国人データ）。
#### 16.6.3 CYP2C19遺伝子多型を有する患者
健康成人をCYP2C19の代謝能に応じて３群（各群９例）に分け、クロピドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を６日間投与する試験を実施した。CYP2C19の２つの遺伝子多型（*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*）についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群（PM群）では、活性代謝物H4の$AUC_{0\text{-}24}$及び$C_{max}$が、野生型ホモ接合体群（EM群：*CYP2C19*1/*1*）と比較して低下した[2]。なお、日本人におけるPMの頻度は、18～22.5%との報告がある[20]。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

| | 投与量 | CYP2C19遺伝子型[注1] | | |
|---|---|---|---|---|
| | | EM | IM | PM |
| $C_{max}$（ng/mL） | 300mg（１日目） | 29.8±9.88 | 19.6±4.73 | 11.4±4.25 |
| | 75mg（７日目） | 11.1±4.67 | 7.00±3.81 | 3.90±1.36 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（ng・hr/mL） | 300mg（１日目） | 39.9±16.8 | 25.7±6.06 | 15.9±4.73 |
| | 75mg（７日目） | 11.1±3.79 | 7.20±1.93 | 4.58±1.61 |

（mean±S.D.）

注1）
EM：*CYP2C19*1/*1*
IM：*CYP2C19*1/*2*あるいは*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*あるいは*CYP2C19*3/*3*

### 16.7 薬物相互作用
#### 16.7.1 レパグリニド
健康成人にクロピドグレル硫酸塩（１日１回３日間、クロピドグレルとして１日目300mg、２～３日目75mg）を投与し、１日目と３日目にレパグリニド（0.25mg）を併用した結果、レパグリニドの$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、レパグリニドを単独投与したときと比較して１日目は2.5及び5.1倍、３日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、$t_{1/2}$は1.4及び1.2倍であった[16]（外国人データ）。［10.2 参照］
#### ＊16.7.2 セレキシパグ
健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを１日２回10日間経口投与し、クロピドグレルを投与４日目に300mg（n=21）、投与５日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグの$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与４日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目は0.98倍及び1.1倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与４日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した。［10.2 参照］

## 17. 臨床成績
### 17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉
#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験
虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行なわれた二重盲検比較試験（1,151例）における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6%（15/578例）に対し本剤3.0%（17/573例）であり、本剤がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された（ハザード比0.977）。また、血液検査所見（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1%（87/578例）に対し本剤7.0%（40/573例）であり、本剤において有意に低かった（$p<0.001$）[21]。
本剤の主な副作用はγ-GTP上昇8.2%（47/575例）、ALT上昇7.5%（43/575例）、AST上昇5.9%（34例）、皮下出血4.9%（28/575例）、Al-P上昇4.2%（24/575例）、鼻出血3.0%（17/575例）であった。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉
#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞））
非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（799例）における有効性イベント（死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52%（38/399例）に対し本剤10.25%（41/400例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された（群間差点推定値-0.73%［両側95%信頼区間：-4.87, 3.41］）。
一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3%（219/396例）に対し本剤44.9%（178/396例）と本剤で低かった（群間差点推定値10.35%［両側95%信頼区間：3.43, 17.28］）。
本剤の主な副作用は、ALT増加15.2%（60/396例）、AST増加11.6%（46/396例）、γ-GPT増加9.3%（37/396例）、血中ALP増加6.1%（24/396例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57%（118/399例）に対し本剤が24.25%（97/400例）であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定では本剤が有意に低かった（p=0.0358）。出血性イベント（有害事象）の発現率は本剤で7.75%（31/400例）、チクロピジン塩酸塩で5.01%（20/399例）（Pearson's $\chi^2$検定：p=0.1135）であり、出血性イベント（副作用）の発現率は本剤で2.00%（８/400例）、チクロピジン塩酸塩で2.01%（８/399例）（Pearson's $\chi^2$検定：p=0.9960）であった。また、投与開始１～７日目に発現した出血性イベント（有害事象）は本剤で3.50%（14/400例）、チクロピジン塩酸塩で3.01%（12/399例）であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62%（10/382例）、冠動脈バイパス術施行例では70.59%（12/17例）であったのに対し、本剤ではそれぞれ1.88%（７/373例）、59.26%（16/27例）であった。また、本剤の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休薬期間が７日以上の症例では３/７例（42.9%）であったのに対し、同７日未満の症例では13/20例（65.0%）であった[22]。［8.2、8.8 参照］
#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）
経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロ

ピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（931例）において12週目までの主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%（発現割合：45/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であった（ハザード比0.945［両側95%信頼区間：0.622, 1.436］）。また、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中）の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%（発現割合：48/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であり（ハザード比0.886［両側95%信頼区間：0.587, 1.337］）、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%（199/500例）に対し本剤20.2%（101/499例）と本剤で低かった。比較的多く認められた本剤の副作用は、皮下出血3.4%（17/499例）、γ-GTP増加2.6%（13/499例）、ALT増加2.8%（14/499例）、血中ALP増加1.0%（5/499例）並びに肝機能異常0.6%（3/499例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9%（発現割合：159/465例）に対し本剤が8.9%（発現割合：47/466例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注1)]：p<0.0001、ハザード比0.259［両側95%信頼区間：0.187, 0.359］）。出血性イベントの12週目までの累積発現率は本剤1.3%（発現割合：6/466例）、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：4/465例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test[注1)]：p=0.5292、ハザード比1.497［両側95%信頼区間：0.422, 5.306］）[23)]。［8.8参照］

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験（CURE）で、アスピリン75～325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてプラセボを対照に、血管性事故（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。また、血管性事故（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血）発症のリスク減少効果についても、本剤は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった（p=0.1251）[24)]。

有害事象の発現率は、本剤群41.7%（2,612/6,259例）、プラセボ群40.1%（2,530/6,303例）であり、両群でほぼ同等であった。プラセボ群よりも本剤群の発現率が0.3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい2.4%（148/6,259例）、疲労1.5%（93/6,259例）、挫傷1.4%（87/6,259例）、発疹1.1%（70/6,259例）であった。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

#### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（431例）において12週目までの血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：2/216例）に対し本剤0.9%（発現割合：2/215例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩35.6%（発現割合：77/216例）に対し本剤15.5%（発現割合：35/215例）と本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注2)]：p<0.0001、ハザード比0.403［両側95%信頼区間：0.270, 0.603］）。本剤の主な副作用（発現率2%以上）は、γ-GTP増加及びALT増加がそれぞれ2.3%（5/215例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩13.6%（発現割合：30/216例）に対し本剤が2.4%（発現割合：5/215例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test[注2)]：p<0.0001、ハザード比0.161［両側95%信頼区間：0.062, 0.416］）。出血性有害事象の12週目までの累積発現率は本剤8.4%（発現割合：19/215例）、チクロピジン塩酸塩7.0%（発現割合：15/216例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test[注2)]：p=0.4478、ハザード比1.300［両側95%信頼区間：0.659, 2.561］）[25)]。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

#### 17.1.6 海外第Ⅲ相試験

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等）19,185例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症及び血管死）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（p=0.045）。また、両群の有害事象発現率（本剤群86.25%、アスピリン群86.48%）に差は認められなかった（p=0.640）[26)]。

注1）アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test
注2）その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子としたstratified log-rank test

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプ$P2Y_{12}$[27)]に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する[28)]。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集に対する本薬の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出されたADPによる血小板凝集[29)]を抑制することに基づくと考えられる。［8.7 参照］

### 18.2 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は*in vitro*では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する[29)]。

ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている。

健康成人男子24例にクロピドグレル10～75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている[30)]。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ（初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与）と非ローディングドーズ（75mgを1日1回6日間反復経口投与）の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった[31)]。

健康成人男子15例を対象にクロピドグレル（75mgを1日1回）を10日間反復投与後、最大血小板凝集能（5μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity（MAI））の回復期間を検討した。その結果、クロピドグレルの最終投与後7日目にはMAIは投与前値（クロピドグレル投与前MAI±15%以内）に回復した[32)]。［8.2 参照］

### 18.3 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。本薬は中大脳動脈血栓モデル（ラット）[33)]、動静脈シャントモデル（ラット）[34)]、冠状動脈周期的血流減少モデル（イヌ）[35)]、頸動脈バルーン内皮傷害モデ

ル（ウサギ）[36]、ステント留置動静脈シャントモデル（ウサギ）[36]において血栓形成を抑制し、中大脳動脈脳血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：クロピドグレル硫酸塩（Clopidogrel Sulfate）

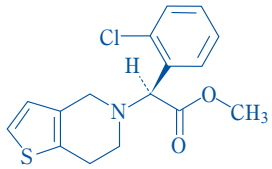
**化　学　名**：Methyl(2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6, 7-dihydrothieno[3, 2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetate monosulfate

**分　子　式**：$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

**分　子　量**：419.90

**性　　状**：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。
本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。
本品は光によって徐々に褐色となる。
本品は結晶多形が認められる。

**化学構造式**：




・$H_2SO_4$

**融　　点**：約177℃（分解）

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈プラビックス錠25mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

〈プラビックス錠75mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

## 23. 主要文献


1）Diener H. C., et al.：Lancet 2004；364(9431)：331-337［PLV0057］
2）Kobayashi M., et al.：J. Atheroscler. Thromb. 2015；22(11)：1186-1196［PLV5175］
3）Mega J. L., et al.：N. Engl. J. Med. 2009；360(4)：354-362［PLV1929］
4）Collet J. P., et al.：Lancet 2009；373(9660)：309-317［PLV1931］
5）Sibbing D., et al.：Eur. Heart J. 2009；30(8)：916-922［PLV2082］
6）Giusti B., et al.：Am. J. Cardiol. 2009；103(6)：806-811［PLV2122］
7）Simon T., et al.：N. Engl. J. Med. 2009；360(4)：363-375［PLV1930］
8）社内資料：生物学的同等性試験（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3）
9）社内資料：ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.4）
10）社内資料：ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.2）
11）社内資料：クロピドグレルの推定代謝経路（2006年1月31日承認、CTD2.6.4.6）
12）Savi P., et al.：Thromb. Haemost. 1994；72(2)：313-317［PLV0010］
13）社内資料：代謝に関与する薬物代謝酵素（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1）
14）Simon T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2011；90(2)：287-295［PLV3745］
15）社内資料：薬物代謝酵素に及ぼす影響（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1）
16）Tornio A., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2014；96(4)：498-507［PLV5148］
17）社内資料：健康成人における薬物動態（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3）
18）Deray G., et al.：Clin. Drug. Invest. 1998；16(4)：319-328［PLV0009］
19）Slugg P. H., et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40(4)：396-401［PLV0008］
20）Furuta T., et al.：Pharmacogenomics 2007；8(9)：1199-1210［PLV2794］
21）Fukuuchi Y., et al.：Cerebrovasc. Dis. 2008；25(1-2)；40-49［PLV1501］
22）社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
23）Isshiki T., et al.：Int. Heart J. 2012；53(2)：91-101［PLV4011］
24）社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する海外第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
25）Shigematsu H., et al.：Ann. Vasc. Dis. 2012；5(3)：364-375［PLV4133］
26）社内資料：動脈硬化性疾患に対する海外第3相臨床試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
27）Hollopeter G., et al.：Nature 2001；409(6817)：202-207［PLV0015］
28）Savi P, et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001；283(2)：379-383［PLV0004］
29）Holmsen H.：Eur. J. Clin. Invest. 1994；24(Suppl1)：3-8［PLV0005］
30）社内資料：健康成人における連続投与試験（2006年1月31日承認、CTD2.7.2.4）
31）社内資料：健康成人における臨床薬理試験（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2）
32）佐藤志樹　他：薬理と臨床. 2012；22(1)：7-20［PLV3912］
33）Umemura K., et al.：Thromb. Res. 1995；80(3)：209-216［PLV0006］
34）社内資料：ラットにおける抗血栓作用（2006年1月31日承認、CTD2.6.2.2）
35）Yao S. K., et al.：Circ. Res. 1992；70(1)：39-48［PLV0007］
36）Herbert J. M., et al.：Thromb. Haemost. 1998；80(3)：512-518［PLV0321］


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


**サノフィ株式会社**
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

AL656SG

＊＊2020年 3 月改訂(第17版)D14
＊2017年 5 月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 8 7 3 3 9 9 |

5-HT$_2$ブロッカー

日本薬局方　サルポグレラート塩酸塩錠

# アンプラーグ®錠　50mg
# アンプラーグ®錠 100mg

日本薬局方　サルポグレラート塩酸塩細粒

# アンプラーグ®細粒　10%

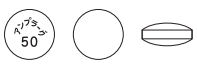
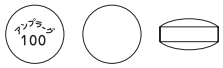
## ANPLAG® Tablets, Fine granules

| | 錠50mg | 錠100mg | 細粒10% |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 20500AMZ00340 | 20500AMZ00341 | 21100AMZ00174 |
| 薬価収載 | 1993年 8 月 | 1993年 8 月 | 1999年 5 月 |
| 販売開始 | 1993年10月 | 1993年10月 | 1999年 5 月 |
| 国際誕生 | 1993年 7 月 | | |
| 再審査結果 | 2002年 8 月 | | |

**貯　　法**：室温保存
**使用期限**：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**
(1) 出血している患者(血友病，毛細血管脆弱症，消化管潰瘍，尿路出血，喀血，硝子体出血等)〔出血を更に増強する可能性がある.〕
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)

## 【組成・性状】

| | 錠50mg | 錠100mg |
|---|---|---|
| 有効成分(1錠中) | 日局　サルポグレラート塩酸塩　50mg | 日局　サルポグレラート塩酸塩　100mg |
| 添加物 | セルロース，カルメロース，ヒドロキシプロピルセルロース，無水ケイ酸，クエン酸水和物，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール6000，タルク | |
| 性状・剤形 | 白色・フィルムコーティング錠 | 白色・フィルムコーティング錠 |
| 外形 |  |  |
| 規格 | 直径(mm) 6.6　厚さ(mm) 3.0　重量(mg) 90 | 直径(mm) 7.7　厚さ(mm) 4.1　重量(mg) 178 |

| | 細粒10% |
|---|---|
| 有効成分(1g中) | 日局　サルポグレラート塩酸塩　100mg |
| 添加物 | 白糖，ヒドロキシプロピルセルロース，クエン酸水和物，ヒプロメロース，エチルセルロース，セタノール，ラウリル硫酸ナトリウム，アミノアルキルメタクリレートコポリマーE，トリアセチン，タルク，ステアリン酸カルシウム，サッカリンナトリウム水和物 |
| 性状・剤形 | 白色・細粒 |

## 【効能・効果】

慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善

## 【用法・用量】

サルポグレラート塩酸塩として，通常成人1回100mgを1日3回食後経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．

## 【使用上の注意】

**1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
(1)月経期間中の患者〔出血を増強するおそれがある.〕
(2)出血傾向並びにその素因のある患者〔出血傾向を増強するおそれがある.〕
(3)抗凝固剤(ワルファリン等)あるいは血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール等)を投与中の患者〔出血傾向を増強するおそれがある.〕
(4)重篤な腎障害のある患者〔排泄に影響するおそれがある.〕

**2．重要な基本的注意**
本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい.

**3．相互作用**
**併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **抗凝固剤**(ワルファリン等) | 出血傾向を増強するおそれがある. | 相互に作用を増強する. |
| **血小板凝集抑制作用を有する薬剤**(アスピリン，チクロピジン塩酸塩，シロスタゾール等) | | |

**4．副作用**
総症例数4,807例中107例(2.23%)151件の副作用が報告されている．主な副作用は嘔気12件(0.25%)，胸やけ10件(0.21%)，腹痛9件(0.19%)等であった．(再審査終了時)

**(1)重大な副作用**
1)**脳出血，消化管出血**(いずれも0.1%未満)：脳出血，吐血や下血等の消化管出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと.
2)**血小板減少**(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと.
3)**肝機能障害，黄疸**(いずれも頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと.
4)**無顆粒球症**(頻度不明)：無顆粒球症があらわれることがあるので，観察を十分行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.

**(2)その他の副作用**

| 種類＼頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| **過敏症**注1) | 発疹，発赤 | 丘疹，そう痒 | 紅斑，蕁麻疹 |
| **肝臓**注2) | 肝機能障害(ビリルビン，AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの上昇等) | | |
| **出血傾向**注2) | 出血(鼻出血，皮下出血等) | | |
| **消化器** | 嘔気，胸やけ，腹痛，便秘 | 異物感(食道)，食欲不振，腹部膨満感，下痢 | 嘔吐，口内炎 |
| **循環器** | 心悸亢進 | 息切れ，胸痛，ほてり | |
| **精神神経系** | 頭痛 | 眠気,味覚異常，めまい | |
| **腎臓** | 蛋白尿,尿潜血，BUN上昇，クレアチニン上昇 | | |
| **血液** | 貧血 | 血小板減少 | 白血球減少 |
| **その他** | 血清中性脂肪の上昇，血清コレステロールの上昇，血清アルブミンの減少，尿糖，尿沈渣 | 体重の増加，浮腫，倦怠感，血清カルシウムの減少 | しびれ感，発熱，咽頭痛，咽頭不快感，咽頭灼熱感 |

注1)このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること．
注2)観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

**5．高齢者への投与**

高齢者では低用量(例えば150mg/日)より投与を開始するなど，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．〔一般に高齢者では腎，肝等の生理機能が低下していることが多く，高い血中濃度が持続するおそれがある．〕

**6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．〔動物実験(ラット)で胚胎児死亡率増加及び新生児生存率低下が報告されている．〕

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている．〕

**7．小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない．(使用経験がない．)

**8．適用上の注意**

(1)**薬剤交付時：**

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

(2)**服用時(細粒剤)：**

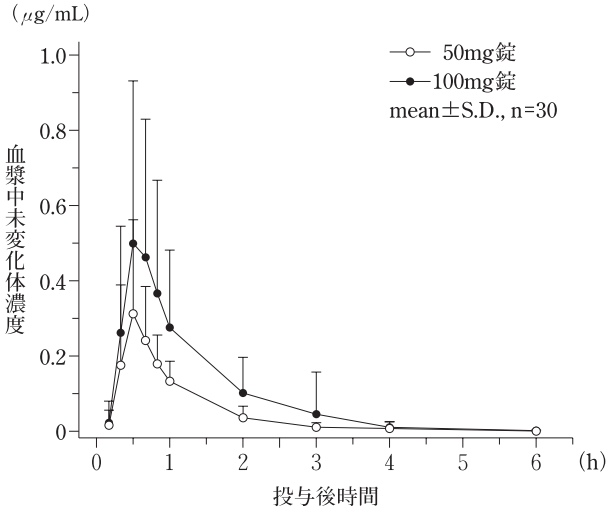
開封後，速やかに服用するよう指導すること．〔長時間の放置により，固まるおそれがある．〕

また，服用にあたっては直ちに飲み下すよう注意させること．〔長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある．〕

## 【薬物動態】

**1．吸収**[1)]

健康成人男子(n=30)にアンプラーグ錠の50mg及び100mgを絶食時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータは次のとおりである．




| | 錠50mg | 錠100mg |
|---|---|---|
| $C_{max}$(μg/mL) | 0.3636±0.2488 | 0.7218±0.4041 |
| $t_{max}$(h) | 0.689±0.321 | 0.889±0.651 |
| $t_{1/2}$(h) | 0.753±0.149 | 0.753±0.169 |
| $AUC_{0\to\infty}$(μg・h/mL) | 0.2908±0.1199 | 0.5958±0.2665 |

(Mean±S.D., n=30)

**2．代謝・排泄**[2)]

健康成人に本剤を100mg単回経口投与したとき，投与後24時間までに未変化体は尿及び糞中に認められなかった．また，尿中及び糞中への合計排泄率はそれぞれ44.5%及び4.2%であった．

**〈参考〉動物における吸収・分布・代謝・排泄**[3)]

ラットに$^{14}$C-サルポグレラート塩酸塩を経口投与したとき，大部分の組織中放射能濃度は15～30分で最高値に達し，肝臓，腎臓及び肺に血漿中より高い放射能の分布が認められた．各組織からの消失は速やかであった．投与後96時間までに尿中に30～40%，糞中に60～70%排泄された．

**3．代謝酵素**

本剤は脱エステル化された後，代謝物は複数のチトクロームP450分子種(CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4)で代謝される．

## 【臨床成績】[4～10)]

慢性動脈閉塞症194例を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)において，末梢循環不全に伴う潰瘍，疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善が認められ，有用度は下表のとおりである．

| 対象疾患名 | 有用以上 | やや有用以上 |
|---|---|---|
| 慢性動脈閉塞症 | 125例/194例(64.4%) | 170例/194例(87.6%) |

## 【薬効薬理】

**1．作用機序**[11~14]

本剤は血小板及び血管平滑筋における5-$HT_2$（セロトニン）レセプターに対する特異的な拮抗作用を示す．その結果，抗血小板作用及び血管収縮抑制作用を示す．

**2．血小板凝集抑制作用**

（1）健康成人及び慢性動脈閉塞症患者において，セロトニンとコラーゲン同時添加による血小板凝集を抑制する（*ex vivo*試験）[4,15]．

（2）*In vitro*の試験においてコラーゲンによる血小板凝集及びADP又はアドレナリンによる血小板の二次凝集を抑制する[11]．

また，コラーゲンによる血小板凝集はセロトニンにより増強されるが，この増強された血小板凝集を抑制する[11]．

**3．抗血栓作用**

（1）末梢動脈閉塞症モデル（ラウリン酸注入によるラット末梢動脈閉塞）における病変の進展を抑制する[16]．

（2）動脈血栓モデル（血管内皮損傷によるマウス動脈血栓，ポリエチレンチューブ置換ラット動脈血栓）における血栓の形成を抑制する[17]．

**4．血管収縮抑制作用**[12]

ラットの血管平滑筋を用いた*in vitro*の試験において，セロトニンによる血管平滑筋の収縮を抑制する．

また，血小板凝集に伴い血管平滑筋が収縮するが，この収縮を抑制する．

**5．微小循環改善作用**

慢性動脈閉塞症患者の経皮的組織酸素分圧及び皮膚表面温度を上昇させる[18]．

側副血行路循環障害モデル（ラット）における循環障害を改善する[19]．

## 【有効成分に関する理化学的知見】

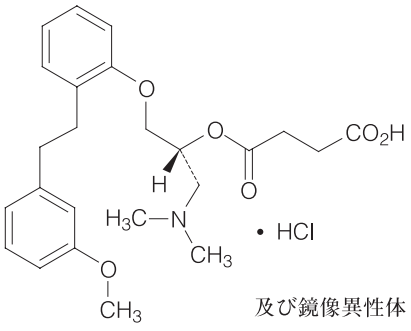
一般名：サルポグレラート塩酸塩，Sarpogrelate Hydrochloride（JAN）

化学名：(2*RS*)-1-Dimethylamino-3-{2-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]phenoxy}propan-2-yl hydrogen succinate monohydrochloride

分子式：$C_{24}H_{31}NO_6$・HCl

分子量：465.97

構造式：




及び鏡像異性体

性　状：白色の結晶性の粉末である．
水又はエタノール（99.5）に溶けにくい．
0.01mol/L塩酸試液に溶ける．
水溶液（1→100）は旋光性を示さない．
結晶多形が認められる．

## ＊＊【包　装】

**アンプラーグ錠50mg**：100錠（10錠×10），500錠（バラ）

**アンプラーグ錠100mg**：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），500錠（バラ）

**アンプラーグ細粒10%**：1g×90包

## 【主要文献及び文献請求先】

**1．主要文献**


1）田辺三菱製薬（株）：アンプラーグ錠50mg，100mgの薬物動態に関わる資料（社内資料）
2）小松貞子　他：薬物動態 1991；**6**（3）：353-375
3）小松貞子　他：薬物動態 1991；**6**（3）：377-398
4）山口　寛　他：臨床医薬 1991；**7**（6）：1235-1241
5）古川欽一　他：臨床医薬 1991；**7**（6）：1193-1204
6）古川欽一　他：臨床医薬 1991；**7**（6）：1205-1226
7）古川欽一　他：臨床医薬 1991；**7**（8）：1747-1770
8）山口　寛　他：臨床医薬 1991；**7**（8）：1771-1782
9）星野俊一　他：薬理と治療 1998；**26**（1）：47-59
10）江里健輔　他：薬理と治療 1998；**26**（1）：61-74
11）原　啓人　他：Thromb. Haemostas. 1991；**65**（4）：415-420
12）原　啓人　他：薬理と治療 1991；**19**（S）：611-618
13）土橋洋史　他：J. Pharmacobio-Dyn. 1991；**14**：461-466
14）丸山恵子　他：J. Pharmacobio-Dyn. 1991；**14**：177-181
15）磯貝行秀　他：臨床医薬 1991；**7**（6）：1227-1233
16）原　啓人　他：Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1991；**41**（6）：616-620
17）原　啓人　他：Thromb. Haemostas. 1991；**66**（4）：484-488
18）伊藤勝朗　他：臨床医薬 1991；**7**（6）：1243-1251
19）田辺三菱製薬（株）：サルポグレラート塩酸塩の薬効薬理に関わる資料（社内資料）


**2．文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．


田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

TPC20-G5

※※2015年7月改訂(第17版)
※2013年11月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

| 規制区分 |
|---|
| 劇薬<br>処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること) |

| 貯法 |
|---|
| 室温保存 |
| 使用期限 |
| 外箱に表示 |

経口プロスタグランジンI$_2$誘導体製剤
日本薬局方 ベラプロストナトリウム錠

# プロサイリン®錠20

PROCYLIN®

| | プロサイリン錠20 |
|---|---|
| 承認番号 | 20400AMZ00048000 |
| 薬価収載 | 1992年4月 |
| 販売開始 | 1992年4月 |
| 再審査結果 | 2012年12月 |
| 効能追加 | 1999年9月 |
| 国際誕生 | 1992年1月 |

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、眼底出血等)
[出血を増大するおそれがある。]
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

## 【組成・性状】

| | |
|---|---|
| 有効成分 | 1錠中に日本薬局方ベラプロストナトリウム20μgを含有する。 |
| 添加物 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、カルナウバロウ |
| 性状 | 白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠で、においはない。 |

| 外形 | | | サイズ<br>重量 | 識別コード |
|---|---|---|---|---|
| 表面 | 裏面 | 側面 | | |
| KC 32 | | | 直径 6.2mm<br>厚さ 2.8mm<br>重量 0.083g | KC32 |

## 【効能・効果】

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
○原発性肺高血圧症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
**原発性肺高血圧症**
1. 原発性肺高血圧症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 本剤は経口投与であるため、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

## 【用法・用量】

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを3回に分けて食後に経口投与する。
○原発性肺高血圧症
通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状(副作用)を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を1日3～4回とし、最高用量を1日180μgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
**原発性肺高血圧症**
原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

## 【使用上の注意】

**1. 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
(1)抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
(2)月経期間中の患者
[出血傾向を助長するおそれがある。]
(3)出血傾向並びにその素因のある患者
[出血傾向を助長するおそれがある。]
(4)高度の腎機能障害のある患者
[曝露量(AUC)が増加するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]

**2. 重要な基本的注意**
(1)本剤の有効成分は「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」と同一であるが、原発性肺高血圧症において用法・用量が異なることに注意すること。
(2)原発性肺高血圧症において「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」から本剤へ切り替える場合には、「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」の最終投与時から12時間以上が経過した後に、本剤をベラプロストナトリウムとして原則1日60μgを3回に分けて食後に経口投与することから開始すること。また、「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」と同用量の本剤に切り替えると、過量投与になるおそれがあるため注意すること。(「薬物動態」の項参照)
※(3)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

**3. 相互作用**
**併用注意**(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝血剤<br>ワルファリン等<br>抗血小板剤<br>アスピリン<br>チクロピジン等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ等 | 出血傾向を助長することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | 相互に作用を増強することがある。 |
| プロスタグランジンI$_2$製剤<br>エポプロステノール<br>ベラプロスト注1)<br>エンドセリン受容体拮抗剤<br>ボセンタン | 血圧低下を助長するおそれがあるので、血圧を十分に観察すること。 | 相互に作用を増強することが考えられる。 |

注1)同一有効成分を含有する「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」等との併用に注意すること。

**4. 副作用**
○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
総症例7,515例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が認められたのは370例(4.9%)で、その主なものは頭痛91例(1.2%)、顔面潮紅60例(0.8%)、ほてり39例(0.5%)、下痢29例(0.4%)、嘔気20例(0.3%)等であった。
(再審査終了時)
○原発性肺高血圧症
肺高血圧症の臨床試験において総症例40例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が認められたのは24例(60.0%)で、その主なものは頭痛9例(22.5%)、LDH上昇5例(12.5%)、ビリルビン上昇4例(10.0%)、ほてり、下痢、嘔気、トリグリセライド上昇各3例(7.5%)等であった。
(承認時)

使用成績調査において総症例244例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が認められたのは57例(23.4%)で、その主なものは頭痛15例(6.1%)、AST(GOT)上昇9例(3.7%)、ALT(GPT)上昇、ほてり各8例(3.3%)、顔面潮紅、倦怠感各4例(1.6%)等であった。このうち、小児(15歳未満)については66例中、14例(21.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、その内訳は鼻出血、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各3例(4.5%)、頭痛、ほてり各2例(3.0%)、貧血、ふらつき、頭蓋内出血、眼痛、動悸、動静脈瘻、顔面潮紅、血圧低下、嘔気、肝機能障害、顎関節痛、顎痛、肺動静脈瘻、倦怠感、プロトロンビン時間延長各1例(1.5%)であった。　(再審査終了時)

(1)**重大な副作用**

1)**出血傾向(脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血)**

脳出血(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、肺出血(0.1%未満)、眼底出血(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック、失神、意識消失**

ショック(0.1%未満)、失神(0.1%未満)、意識消失(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、顔面蒼白、嘔気等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**間質性肺炎**

間質性肺炎(頻度不明[注2])があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**肝機能障害**

黄疸や著しいAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇を伴う肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**狭心症**

狭心症(頻度不明[注2])があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**心筋梗塞**

心筋梗塞(頻度不明[注2])があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)**その他の副作用**

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

| 分類＼頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明[注2] |
|---|---|---|---|
| 出血傾向[注3] | | 出血傾向、皮下出血、鼻出血 | |
| 血　液[注3] | 貧血 | 好酸球増多、白血球増多、血小板減少、白血球減少 | |
| 過敏症[注3] | 発疹 | 湿疹、そう痒、蕁麻疹 | 紅斑 |
| 精神神経系 | 頭痛、めまい、ふらつき | 立ちくらみ、眠気、もうろう状態、しびれ感、振戦 | 不眠、浮遊感 |
| 消化器 | 嘔気、下痢、食欲不振、上腹部痛、胃不快感 | 胃潰瘍、嘔吐、胃障害、口渇、胸やけ、腹痛 | |
| 肝　臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇 | ビリルビン上昇、Al-P上昇 | 黄疸 |
| 腎　臓 | BUN上昇 | 血尿 | 頻尿 |
| 循環器 | 顔面潮紅、ほてり、のぼせ、動悸、潮紅 | 血圧低下、頻脈 | |
| ※※その他 | 倦怠感、トリグリセライド上昇 | 浮腫、疼痛、胸部不快感、胸痛、関節痛、息苦しさ、耳鳴、発熱、熱感、発汗、冷汗、顎痛、気分不良 | 背部痛、頸部痛、脱毛、咳嗽、筋痛、脱力感 |

注2)自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注3)発現した場合には投与を中止すること。

なお頻度は、承認時の臨床試験、及び製造販売後調査における副作用をあわせて集計し算出した。

**5.高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意して投与すること。

**6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

**7.小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない(慢性動脈閉塞症においては使用経験がない。原発性肺高血圧症においては使用経験が少ない)。

**8.適用上の注意**

**薬剤交付時**

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

**9.その他の注意**

慢性動脈閉塞症において本剤を1日180μg投与したとき、副作用発現頻度が高くなるとの報告がある。

## 【薬物動態】

**1.血漿中濃度**

健康成人8人にベラプロストナトリウム100μg[注4]を経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[1]。

| Cmax(pg/mL) | Tmax(hr) | $T_{1/2}$(hr) |
|---|---|---|
| 440 | 1.42 | 1.11 |

また、ベラプロストナトリウム50μg[注4]を1日3回10日間経口反復投与すると、最高血漿中未変化体濃度は0.3～0.5ng/mLであり、反復投与による蓄積性は認められなかった[2]。

健康成人に本剤40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[3]。

| Cmax(pg/mL) | Tmax(hr) | $AUC_{0\text{-}6}$(pg·hr/mL) |
|---|---|---|
| 228.4±94.6 | 1.3±0.6 | 462±144 |

n=12、平均値±SD

〈参考〉

健康成人に「ベラサスLA錠60μg」又は「ケアロードLA錠60μg」(120μg又は180μg)を食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[4]。

| 「ベラサスLA錠60μg」、「ケアロードLA錠60μg」投与量 | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | $AUC_{0\text{-}48}$ (pg·hr/mL) | $MRT_{0\text{-}48}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|
| 120μg (n=12) | 178.5 ±74.3 | 3.2 ±1.0 | 1076 ±322 | 8.38 ±2.69 |
| 180μg (n=12) | 264.5 ±112.9 | 3.9 ±1.1 | 1989 ±847 | 10.70 ±1.60 |

平均値±SD

**2.代謝・排泄**

健康成人12人にベラプロストナトリウム50μg[注4]を経口単回投与したときの24時間後までの尿中未変化体排泄量は2.8μgであり、β-酸化体は5.4μgであった。未変化体及びβ-酸化体はグルクロン酸抱合体としても排泄される。なお、排泄量における遊離体の割合はそれぞれ14%、70%であった。[1]

また、ベラプロストナトリウムは、CYP2C8によって添加量の約3%とわずかに代謝されたが(*in vitro*)、他のCYP分子種(1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11)では代謝されなかった(*in vitro*)[5]。CYP分子種(1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)のいずれに対しても阻害を認めず(*in vitro*)[5]、また、CYP分子種(1A2、2C9、2C19、3A4)のいずれに対しても、その活性を誘導しなかった(*in vitro*)[5]。

**3. 腎機能障害患者**

腎機能正常者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者を対象にベラプロストナトリウム40μgを食後経口単回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、腎機能正常者と比較し、高度腎機能障害患者で$AUC_{0\text{-}24}$が増加する傾向が認められた。

| | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}24}$ (pg·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 腎機能正常者 (Scr<1.3mg/dL) | 141.28 ±76.98 | 2.77 ±1.50 | 1.46 ±0.30* | 404.15 ±185.75 |
| 中等度腎機能障害患者 (1.3≦Scr<2.5mg/dL) | 132.33 ±85.70 | 2.02 ±0.85 | 1.27 ±0.62 | 308.18 ±117.71 |
| 高度腎機能障害患者 (Scr≧2.5mg/dL) | 148.55 ±60.13 | 3.15 ±2.16 | 1.55 ±0.39* | 682.83 ±189.27 |

Scr：血清クレアチニン　　n=8(*：n=7)、平均値±SD

注4) 承認された本剤の用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

## 【臨床成績】

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善[6]

慢性動脈閉塞症に対する二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められた。二重盲検比較試験を含む総計205例の臨床試験において、潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状に対する改善度は、中等度改善以上63.9%(131例)、軽度改善以上82.9%(170例)であった。

○原発性肺高血圧症[7]

肺高血圧症に対する多施設オープン試験において、原発性肺高血圧症21例における全肺血管抵抗等の心血行動態指標及び自他覚所見等を総合した最終全般改善度は、中等度改善以上38.1%(8例)、軽度改善以上61.9%(13例)であった。

## 【薬効薬理】

**1. 抗血小板作用**

(1) 末梢循環障害患者及び健康成人への経口投与において血小板凝集能及び血小板粘着能を抑制する[8,9]。

(2) 凝集誘発物質によるヒト血小板凝集を抑制し、ヒト血小板凝集塊解離作用を有する(*in vitro*)[10,11]。

**2. 血管拡張・血流増加作用**

(1) 健康成人への経口投与において皮膚血流量の増加が認められる[12]。

(2) 末梢循環障害患者への経口投与において、足背皮下における安静時組織酸素分圧の上昇と駆血回復時間の短縮[13]並びにレーザードップラー法による皮膚血流量の増加が認められている[12]。

(3) $K^+$、$PGF_{2\alpha}$により収縮させたイヌの大腿動脈、腸間膜動脈等、各種摘出動脈及びセロトニン、フェニレフリンにより収縮させたイヌの摘出肺動脈に対し弛緩作用を示し(*in vitro*)[14,15]、イヌの各種臓器血管の血流を増加させる[16]。

**3. 血管平滑筋細胞増殖抑制作用**[15]

血小板由来増殖因子刺激によるヒト肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制する(*in vitro*)。

**4. 病態モデルに対する作用**

(1) 慢性動脈閉塞症モデル[17]

ラウリン酸誘発ラット後肢循環障害、エルゴタミン-エピネフリン誘発ラット尾循環障害及び電気刺激誘発ウサギ動脈血栓において、虚血性病変の進展あるいは血栓形成を抑制する。

(2) 血栓症モデル[18]

ラット動脈血栓症及びラット静脈血栓症等に対し、血栓形成の抑制効果を認める。

(3) 皮膚潰瘍モデル[19]

ラット酢酸皮膚潰瘍に対し、治癒促進効果を示す。

(4) 肺高血圧症モデル

モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇及び肺血管中膜の筋性肥大を抑制する[15,20]。

トロンボキサンアゴニスト誘発イヌ肺高血圧モデルにおいて、静脈内投与で肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させる[15]。

塞栓誘発ラット肺高血圧モデルにおいて右室収縮期圧上昇を抑制する[15]。

**5. 作用機序**[11,16,18,21,22]

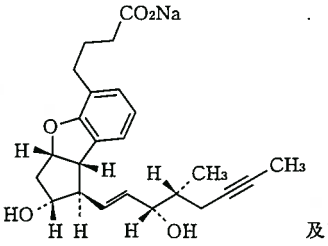
本剤は血小板及び血管平滑筋のプロスタグランジン$I_2$受容体を介して、プロスタグランジン$I_2$と同様にアデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、$Ca^{2+}$流入抑制及びトロンボキサン$A_2$生成抑制等により抗血小板作用及び血管拡張作用等を示す。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

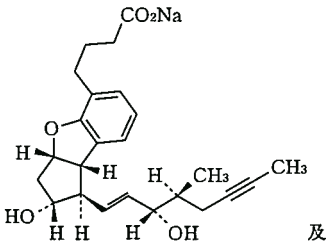
一般名：ベラプロストナトリウム(JAN) beraprost(INN)

化学名：Monosodium (1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate
Monosodium (1*RS*,2*RS*,3a*SR*,8b*SR*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*SR*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butanoate

構造式：




及び鏡像異性体




及び鏡像異性体

分子式：$C_{24}H_{29}NaO_5$

分子量：420.47

性　状：ベラプロストナトリウムは白色の粉末である。
メタノールに極めて溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けやすい。
吸湿性である。
水溶液(1→200)は旋光性を示さない。

分配係数(1-オクタノール／水系)：460(pH3)、15(pH7)、0.41(pH9)

## 【包　装】

(PTP)100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、1,050錠(21錠×50)

(プラスチック容器)500錠

## 【主要文献及び文献請求先】


〈主要文献〉

1) 加藤隆一　他：臨床薬理, **20**(3), 515～527(1989)
2) 加藤隆一　他：臨床薬理, **20**(3), 529～539(1989)
3) 社内資料：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験 －1日2回反復投与試験－
4) 社内資料：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験 －単回投与試験：食事の影響－
5) Fukazawa, T. et al.：薬学雑誌, **128**(10), 1459～1465(2008)
6) 阪口周吉　他：臨牀と研究, **67**(2), 575～584(1990)
7) 国枝武義：臨牀と研究, **74**(10), 2611～2629(1997)
8) 勝村達喜　他：新薬と臨牀, **38**(9), 1401～1406(1989)
9) 池田康夫　他：現代医療, **24**(特), 141～146(1992)
10) 安納重康　他：血栓と循環, **9**(3), 298～302(2001)
11) Nishio, S. et al.：Japan J. Pharmacol., **47**(1), 1～10(1988)
12) 木村忠広　他：脈管学, **32**(4), 327～331(1992)
13) 勝村達喜　他：血管, **12**(4), 195～199(1989)
14) Akiba, T. et al.：Br. J. Pharmacol., **89**(4), 703～711(1986)
15) 車谷　元　他：血栓と循環, **7**(2), 185～196(1999)
16) 西尾伸太郎　他：日本薬理学雑誌, **94**(6), 351～361(1989)
17) Murai, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **39**(8), 856～859(1989)
18) Umetsu, T. et al.：Japan J. Pharmacol., **43**(1), 81～90(1987)

19) Nishio, S. et al.：Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., **64**(3), 381～393(1989)
20) 結城秀樹　他：血栓と循環, **9**(3), 293～297(2001)
21) Umetsu, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **39**(1), 68～73(1989)
22) Kajikawa, N. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **39**(4), 495～499(1989)

**〈文献請求先〉**
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室
〒113-8650　東京都文京区本駒込２丁目28-8
電話　0120-519-874

製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込２丁目28-8

TPC20-28A

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 873339 |

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤

**貯法**：室温保存
**有効期間**：36 ヵ月

| 承認番号 | 販売開始 |
| --- | --- |
| | ― |

リバーロキサバン錠
処方箋医薬品[注)]

# イグザレルト錠 2.5mg

Xarelto tablets 2.5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること　　DX

## 1. 警告

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］
2.10 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m$^2$未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | イグザレルト錠 2.5mg |
| --- | --- |
| 有効成分 | 1 錠中リバーロキサバン 2.5mg 含有 |
| 添加剤 | 結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 4000、酸化チタン |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | イグザレルト錠 2.5mg |
| --- | --- |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 色調 | 淡黄色 |
| 外形 |  |
| 直径 | 6mm |
| 厚さ | 2.8mm |
| 質量 | 87.5mg |
| 識別コード |  |

## 4. 効能又は効果

**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**

## 6. 用法及び用量

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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2 参照］
7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2 参照］
7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1 参照］

## 8. 重要な基本的注意

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

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

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

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、シロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロルの併用は禁止されていたため、併用時の安全性について情報はない。［1.1、7.2、10.2、11.1.1 参照］

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

8.8 服用を忘れた場合は、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。

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 出血リスクが高い患者

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

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

#### 9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

#### 9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

#### 9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者

脳卒中又は TIA の既往歴のある下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者には、本剤投与の適否を慎重に検討すること。特に、脳卒中発症後日の浅い患者や抗血小板剤 2 剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、当該既往歴のある患者は除外されている。

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者は除外されている。［2.10、16.6.1 参照］

#### 9.2.2 中等度又は重度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス 15～49mL/min の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1 参照］

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

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

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

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）[3]が報告されている。［2.5 参照］

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

### 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>［16.7.5、16.7.9参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | これらの薬剤がCYP3A4 及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 |
| リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4 及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |
| フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 出血

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

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

#### 11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

#### 11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

#### 11.1.4 血小板減少（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

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

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

### 13.2 処置

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

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

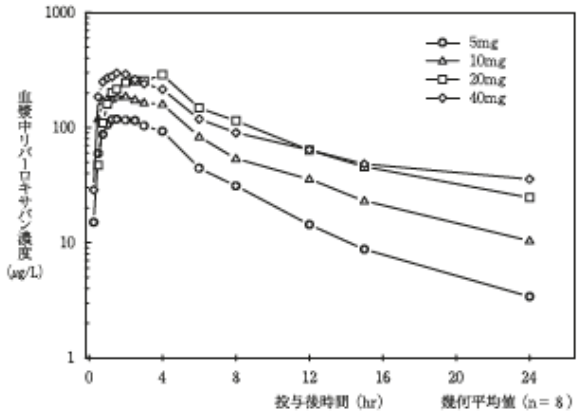
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人若年健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 又は 40mg[注)] を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。リバーロキサバンの 1 回用量の範囲において、投与量に応じた曝露量の増加が認められた。［13.2 参照］




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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

外国人健康成人男子 23 例に本剤 2.5、5 及び 10mg[注)] を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後 0.75～6 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。AUC は投与量に比例して増加した。

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=23

#### 16.1.2 反復投与

日本人高齢男女 36 例に、リバーロキサバン 10、15 又は 20mg[注)] を 1 日 1 回 7 日間食後に反復経口投与した際、初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく、蓄積性も認められなかった。［13.2 参照］

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

症候性深部静脈血栓症（DVT）患者及び肺塞栓症（PE）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった[6]。

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

幾何平均値（幾何CV（%））
※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

#### 16.2.2 食事の影響

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

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

(3) 健康成人男子24例にリバーロキサバン10mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時にはtmaxの遅延が認められたが、AUC、Cmaxに影響は認められなかった（外国人データ）。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 分布容積

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

#### 16.3.2 タンパク結合率

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

### 16.4 代謝

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

### 16.5 排泄

リバーロキサバンを静脈内投与した際、全身クリアランスは約10L/hであり、投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された。健康成人男子4例に［$^{14}$C］リバーロキサバン10mg[注)]を単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され、残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各8例にリバーロキサバン10mg[注)]を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も1.3、2.2及び2.4倍延長した。CLcrが15mL/min未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.10、9.2.1、9.2.2参照］

#### 16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類A 8例）では、リバーロキサバン10mg[注)]を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUCは1.2倍上昇）、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類B 8例）では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Xa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT（秒）も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.4、9.3.2参照］

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リトナビル

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

#### 16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

健康成人男子20例にケトコナゾール400mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは2.6倍、Cmaxは1.7倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。［2.8、10.1参照］
健康成人男子13例にフルコナゾール400mgとリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

健康成人男子15例にクラリスロマイシン500mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは1.5倍、Cmaxは1.4倍上昇した（外国人データ）。［10.2参照］
健康成人男子15例にエリスロマイシン500mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUC及びCmaxともに1.3倍上昇した（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.4 リファンピシン

健康成人男子18例にリファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）とリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.5 エノキサパリン

健康成人男子10例にエノキサパリン4000IUとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響はなかった。抗第Xa因子活性は相加的に増加したが、PT及びaPTTには影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.6 アスピリン

健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgとリバーロキサバン15mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.7 クロピドグレル

健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgとリバーロキサバン15mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態に影響は認められなかった。別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある（外国人データ）。［10.2参照］

#### 16.7.8 ナプロキセン

健康成人男子11例にナプロキセン500mg1日1回反復投与時にリバーロキサバン15mg[注)]を併用投与した際、出血時間の延長は認められなかったが、一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた（外国人データ）。［10.2参照］

### 16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子 12 例（*VKORC1* 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している被験者）にワルファリンを反復投与し、PT-INR が 2.0～3.0 に到達した後に、リバーロキサバン 15mg[注)] を 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Xa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。リバーロキサバン投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。［8.6、10.2 参照］

### 16.7.10 その他の薬剤

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

注）本剤の承認用法・用量は、2.5mg1 日 2 回投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者 6564 例（ITT 解析対象集団。日本人 459 例を含む）を対象とし、本剤又はプラセボ（2.5mg1 日 2 回）とアスピリン（100mg1 日 1 回）との併用（以下、本剤群又はプラセボ群）の有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験〔試験 17454（VOYAGER 試験）〕を実施した。

被験者は下肢血行再建術（外科的、又はハイブリッド型を含む血管内）が成功し、止血確認後に本剤群又はプラセボ群のいずれかに割付けられ、術後 10 日以内に投与が開始された。下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用することとされ、クロピドグレルは血行再建術後最長 30 日間（治験担当医師が必要と判断した場合は最長 6 ヵ月間）使用可能とされた。下肢血行再建術から平均 5.2 日後に治験薬の投与が開始され、平均投与期間は本剤群 730.7 日、プラセボ群 745.7 日であった。有効性主要評価項目は心筋梗塞、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であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（片側 p=0.0043）。有効性主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現数、発現率、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は下表のとおりであった。

| | エンドポイント | 本剤群 (N=3286) n（/100 患者年) | プラセボ群 (N=3278) n（/100 患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | 有効性主要評価項目※ | 508（6.81） | 584（8.01） | 0.85 (0.76～0.96) |
| | 心筋梗塞 | 131（1.68） | 148（1.90） | 0.88 (0.70～1.12) |
| | 虚血性脳卒中 | 71（0.90） | 82（1.04） | 0.87 (0.63～1.19) |
| | 心血管死 | 199（2.47） | 174（2.15） | 1.14 (0.93～1.40) |
| | 急性肢虚血 | 155（2.01） | 227（3.01） | 0.67 (0.55～0.82) |
| | 血管系の原因による大切断 | 103（1.32） | 115（1.48） | 0.89 (0.68～1.16) |
| | 全死亡 | 321（3.98） | 297（3.68） | 1.08 (0.92～1.27) |

（ITT 解析対象集団、無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日）

※：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

日本人集団においては、下肢血行再建術から平均 4.7 日後に治験薬の投与が開始され、平均投与期間は本剤群 748.5 日、プラセボ群 771.8 日であった。有効性主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現数、発現率、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は下表のとおりであった。

| | エンドポイント | 本剤群 (N=230) n（/100 患者年) | プラセボ群 (N=229) n（/100 患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| 日本人集団 | 有効性主要評価項目※ | 23（4.35） | 31（6.00） | 0.72 (0.42～1.24) |
| | 心筋梗塞 | 5（0.91） | 9（1.67） | 0.54 (0.18～1.62) |
| | 虚血性脳卒中 | 8（1.46） | 8（1.49） | 0.98 (0.37～2.60) |
| | 心血管死 | 4（0.71） | 8（1.46） | 0.46 (0.14～1.52) |
| | 急性肢虚血 | 5（0.90） | 11（2.09） | 0.44 (0.15～1.27) |
| | 血管系の原因による大切断 | 2（0.36） | 3（0.56） | 0.66 (0.11～3.97) |
| | 全死亡 | 14（2.50） | 22（4.02） | 0.61 (0.31～1.18) |

（ITT 解析対象集団、無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日）

※：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

安全性に関しては、以下の成績が得られた[6)]。

| | エンドポイント※1 | 本剤群 (N=3256) n（/100 患者年) | プラセボ群 (N=3248) n（/100 患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| 全 | 安全性主要評価項目※2 | 62（0.96） | 44（0.67） | 1.43 (0.97～2.10) |
| | 冠動脈バイパス術と関連のない出血 | 62（0.96） | 43（0.65） | 1.46 (0.99～2.16) |

| | エンドポイント※1 | 本剤群 (N=3256) n（/100 患者年) | プラセボ群 (N=3248) n（/100 患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| 体集団 | 致死的出血 | 6（0.09） | 6（0.09） | 1.02 (0.33～3.15) |
| | 頭蓋内出血 | 13（0.20） | 17（0.26） | 0.78 (0.38～1.61) |
| | 臨床的に明らかな出血の徴候※3 | 46（0.71） | 24（0.36） | 1.94 (1.18～3.17) |
| | 冠動脈バイパス術と関連のある出血 | 0（0） | 1※4 (0.02) | - |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：TIMI 分類に基づく
※2：TIMI 分類の「大出血」
※3：5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下
※4：48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血

日本人集団の安全性成績は下表のとおりであった。

| | エンドポイント※1 | 本剤群 (N=229) n（/100 患者年) | プラセボ群 (N=229) n（/100 患者年) | ハザード比 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|---|
| 日本人集団 | 安全性主要評価項目※2 | 8（1.72） | 7（1.46） | 1.17 (0.43～3.24) |
| | 冠動脈バイパス術と関連のない出血 | 8（1.72） | 7（1.46） | 1.17 (0.43～3.24) |
| | 致死的出血 | 1（0.21） | 1（0.21） | 1.01 (0.06～16.23) |
| | 頭蓋内出血 | 1（0.21） | 5（1.04） | 0.21 (0.02～1.77) |
| | 臨床的に明らかな出血の徴候※3 | 7（1.51） | 2（0.41） | 3.57 (0.74～17.17) |
| | 冠動脈バイパス術と関連のある出血 | 0（0） | 0（0） | - |

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：TIMI 分類に基づく
※2：TIMI 分類の「大出血」
※3：5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下

副作用は 3256 例中 119 例（3.7%）に認められ、主な副作用は、貧血 16 例（0.5%）、発疹 8 例（0.2%）、下痢 7 例（0.2%）等であった。
日本人集団における副作用は 229 例中 10 例（4.4%）に認められ、主な副作用は貧血 3 例（1.3%）等であった。
なお、本試験では、対象を絞った有害事象の収集を行い、非重篤な有害事象については、「治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象」、「治験医師が特に懸念があると判断した非重篤な有害事象」のみを収集した。また、出血事象については、安全性評価項目として症例報告書には記録したが、有害事象としては収集しなかった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

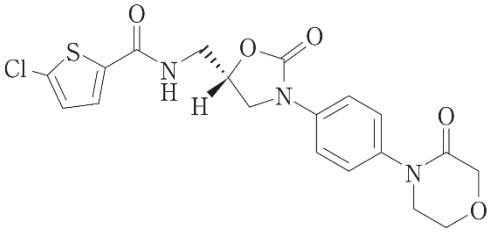
本剤は、選択的かつ直接的第Xa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[7)]。

### 18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[7) -9)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：リバーロキサバン（Rivaroxaban）
**化学名**：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
**分子式**：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
**分子量**：435.88
**性状**：本品は白色～微黄色の粉末である。
**化学構造式**：



## 21. 承認条件

## 22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

## 23. 主要文献


1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5）Pengo V, et al.：Blood. 2018；132：1365-1371
6）社内資料：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（202X 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.1）
7）Perzborn E, et al.：J Thromb Haemost. 2005；3：514-521
8）Biemond BJ, et al.：Thromb Haemost. 2007；97：471-477
9）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

## 1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 14
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 22
1.8.1.4　参考文献..... 36

## 1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

### 1.8.1.1.1　効能又は効果

| | |
|---|---|
| 4.効能又は効果（案） | 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制 |

### 1.8.1.1.2　設定根拠

今回の承認申請における効能・効果である「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に関するリバーロキサバン開発の背景、並びに効能・効果の設定根拠となる臨床試験の情報を以下に示す。

#### 1.8.1.1.2.1　下肢末梢動脈疾患（PAD）とリバーロキサバンの開発

心血管疾患には冠動脈疾患（以下、CAD）、脳血管障害（以下、CVD）、末梢動脈疾患（以下、PAD）、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、そのうち、びまん性アテローム動脈硬化性疾患に起因する障害には、心筋梗塞（以下、MI）、脳卒中、跛行、肢虚血、四肢切断があり、更に最も重篤な転帰として、心血管死も含まれる。心血管疾患のうち、下肢 PAD は国内において、社会の高齢化、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ことが懸念されている（2.5.1.1.1）。日本循環器学会等の「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」[1)]では、下肢 PAD 患者に対する治療においては、血行再建術は重症肢虚血（以下、CLI）患者が適応となるほか、間歇性跛行を有する下肢 PAD 患者に対する治療において、疾患の進行又は症状に応じて、血行再建術を施行することが推奨されている（1.8.1.1.2.3）。下肢の血行再建術を受ける必要がある急性肢虚血（以下、ALI）、CLI 又は間歇性跛行を呈する PAD 患者の予後は良好でなく[2,3,4)]、MI、脳卒中及び心血管死といった重大な心血管イベント（以下、MACE）、並びに ALI 及び切断といった重大な肢イベント（以下、MALE）の発現リスク低減は医療上の重要な課題である。

国内外ガイドラインでは、PAD 患者においては、原疾患である生活習慣病等の危険因子を管理し、動脈硬化の進展を抑制することに加えて、アセチルサリチル酸（アスピリン、以下、ASA）及びチエノピリジン系等の抗血小板薬のいずれかによる単剤又は併用療法による血栓塞栓症に対する予防的治療が重要と位置づけられている[1,5,6)]。

リバーロキサバンは血液凝固第Ｘa 因子に対する直接的阻害作用を有する経口抗凝固薬であり、国内でも承認されている「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「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（成人及び小児適応）を含む様々な血栓塞栓性疾患の予防及び治療適応について、国内外の臨床試験において検討が行われてきた。リバーロキサバンについては、動脈硬化性疾患の領域においても、急性冠症候群（以下、ACS）患者、及び CAD 又は PAD の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制についての臨床試験が実施され、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与の ASA 単剤療法、又は ASA とチエノピリジン系抗血小板板薬の 2 剤併用療法への上乗せ投与が検討されている（2.7.6.2、2.7.6.3、2.7.6.4）。

血栓リスクの高いアテローム動脈硬化性疾患の領域における開発の一環として、症候性 PAD による下肢血行再建術施行後間もない患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験（VOYAGER 試験、以下、試験 17454）が実施された。試験 17454 においては、下肢血行再建術施行後の PAD 患者におけるリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と ASA 100mg 1 日 1 回の併用投与（以下、リバーロキサバン群）によるアテローム血栓性イベントの発現リスク低減効果が、ASA 100mg 1 日 1 回の単剤投与（リ

バーロキサバンのプラセボとの併用投与、以下、プラセボ群）と比較された。試験 17454 のデザイン、被験者の特性、治験薬の投与状況及び試験成績の概略は以下の通りである。

### 1.8.1.1.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 17454）

#### 1.8.1.1.2.2.1　　試験デザイン、被験者の特性及び治験薬の投与状況

参照項目：2.5.4.1
2.5.4.3
2.5.4.4.4.1

試験 17454 は、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型の第Ⅲ相試験であり、下肢の血管内又は外科的血行再建術施行後 10 日以内の症候性 PAD 患者に対して、ASA 100mg 1 日 1 回を用いる基礎治療を行い、リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回上乗せ投与する投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた。被験者の無作為割付けに際しては、試験への組入れの根拠とする血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無に基づいて、治験責任（分担）医師が各被験者の自動音声/ウェブ応答システム（以下、IxRS）による層を決定した（外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、又は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしで層別し、ハイブリッドな手技によるものは血管内血行再建術に含めた）。全体集団（Intention-to-treat 解析対象集団、以下、ITT）の 6,564 例に占める IxRS による層別内容は、外科的血行再建術が 34.6%（2,271 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 46.9%（3,080 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.5%（1,213 例）であり、両投与群でその内訳は同様であった。日本人集団の 459 例に占める IxRS による層別内容は、外科的血行再建術の層が 19.4%（89 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.9%（220 例）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 32.7%（150 例）であった。実際に行われた血行再建術及びクロピドグレルの使用が IxRS による層別内容と一致しない被験者がいたが、日本人集団も含め 90%以上の被験者では実際の治療と IxRS による層別内容は一致していた。

全体集団（ITT）において被験者の血行再建術施行前の PAD 症状については、Rutherford 分類の客観的評価方法を改変した基準で集計したところ、全体集団の 22.5%（1,480 例）で軽度から中等度の跛行（カテゴリー2）、51.6%（3,385 例）で重度の跛行（カテゴリー3）が報告された。血管内血行再建術の層では、クロピドグレルの使用によらず、外科的血行再建術の層よりもカテゴリー2 の被験者割合が高く、虚血性安静時疼痛（カテゴリー4）の被験者割合が低かった。日本人集団では 35.1%（161 例）で軽度から中等度の跛行（カテゴリー2）、36.8%（169 例）で重度の跛行（カテゴリー3）が報告された。日本人集団においても、血管内血行再建術の層では、クロピドグレルの使用によらず、外科的血行再建術の層よりもカテゴリー2 の被験者割合が高く、虚血性安静時疼痛（カテゴリー4）の被験者割合が低かった。

全体集団（安全性解析対象集団、以下、SAF）における治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）の平均投与期間（中央値）は、リバーロキサバン群で 730.7 日（782.0 日）、プラセボ群で 745.7 日（796.0 日）であった。日本人集団における治験薬の平均投与期間（中央値）はリバーロキサバン群で 748.5 日（764.0 日）、プラセボ群で 771.8 日（796.0 日）であった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、両投与群の被験者の半数以上が 24 ヵ月を超えて治験薬を服用していた。

### 1.8.1.1.2.2.2　有効性の結果

#### 1.8.1.1.2.2.2.1　全体集団

参照項目：2.5.4.4

試験 17454 において、下肢血行再建術（血管内又は外科的）施行後間もない症候性 PAD 患者に対して、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（リバーロキサバン群）又は ASA 100mg 1 日 1 回の単剤投与（プラセボ群）が比較された。有効性主要評価項目とした血栓性血管イベント〔MI、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血（以下、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〕は、無作為割付けから有効性の主解析（以下、ITT 解析）のカットオフ日（以下、ECOD）までの期間に、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）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）はそれぞれ 6.81 及び 8.01 であった。有効性主要評価項目に関して、ASA と併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示された〔ハザード比（以下、HR）：0.85、両側 95%信頼区間[1]（以下、95%CI）：0.76～0.96、p＝0.0043（片側 Log-rank 検定）〕（表 1.8.1- 1）。ASA と併用した場合の治療効果は、様々な感度分析においても認められ、On-treatment 解析〔治験薬の最終投与 2 日後まで（以下、On-treatment 期間）、SAF〕でのリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.75（95%CI：0.65～0.86）であった（2.5.4.4.1.3.1）。

ALI は、有効性主要評価項目の構成要素の中でプラセボ群における発現例数が最も多く、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果が最も顕著に認められた（HR：0.67、95%CI：0.55～0.82）。リバーロキサバンによる治療効果は、有効性主要評価項目の他の構成要素についても、心血管死を除き、おおむね一貫して認められた。HR は、MI で 0.88（95%CI：0.70～1.12）、虚血性脳卒中で 0.87（95%CI：0.63～1.19）、心血管死で 1.14（95%CI：0.93～1.40）、血管系の原因による大切断で 0.89（95%CI：0.68～1.16）であった。

1：試験 17454 のハザード比（HR）の 95%信頼区間（95%CI）の記載は、以降、特段の断りのない限り、「両側 95%CI」を意味する。

表 1.8.1- 1　有効性主要評価項目（試験 17454、全体集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）

| Outcome Components | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n (%) | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3286 (100%) n/100 p-yrs (95% CI) | Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n (%) | Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=3278 (100%) n/100 p-yrs (95% CI) | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od HR (95% CI) | P-value (1-sided) | P-value (2-sided) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary efficacy outcome** | **508 ( 15.5%)** | **6.81 (6.23, 7.43)** | **584 ( 17.8%)** | **8.01 (7.37, 8.69)** | **0.85 (0.76,0.96)** | **0.0043** | **0.0085** |
| MI | 131 ( 4.0%) | 1.68 (1.40, 1.99) | 148 ( 4.5%) | 1.90 (1.61, 2.23) | 0.88 (0.70,1.12) | -- | 0.3060 |
| Ischemic stroke | 71 ( 2.2%) | 0.90 (0.71, 1.14) | 82 ( 2.5%) | 1.04 (0.83, 1.30) | 0.87 (0.63,1.19) | -- | 0.3777 |
| CV death | 199 ( 6.1%) | 2.47 (2.14, 2.84) | 174 ( 5.3%) | 2.15 (1.85, 2.50) | 1.14 (0.93,1.40) | -- | 0.1971 |
| ALI | 155 ( 4.7%) | 2.01 (1.71, 2.36) | 227 ( 6.9%) | 3.01 (2.63, 3.42) | 0.67 (0.55,0.82) | -- | 0.0001 |
| Major amputation of a vascular etiology | 103 ( 3.1%) | 1.32 (1.08, 1.60) | 115 ( 3.5%) | 1.48 (1.22, 1.77) | 0.89 (0.68,1.16) | -- | 0.4019 |

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164 /Table14.2.1/1

試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）も含め、人口統計学的及びベースライン特性で事前に規定した部分集団のほとんどにおいて、有効性主要評価項目のイベント発現に対する治療効果は、HR の点推定値が 1 を下回り、全体集団（HR：0.85）とおおむね一貫していた（2.5.4.4.2）。

血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）の解析において、外科的血行再建術の層では、リバーロキサバン投与による好ましい治療効果が、有効性主要評価項目の各構成要素（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、及び血管系の原因による大切断）について認められた。血管内血行再建術の層においても、リバーロキサバン投与による治療効果は、クロピドグレル使用ありの層における心血管死（HR：1.50、95%CI：1.07～2.09）、クロピドグレル使用なしの層における虚血性脳卒中（HR：1.46、95%CI：0.72～2.95）及び心血管死（HR：1.54、95%CI：1.00～2.39）を除いて、同様に認められた。

有効性副次評価項目については、階層的検定手順で、事前に規定した 7 つの評価項目のうち、上位 5 項目までで、ASA と併用した場合におけるリバーロキサバンのプラセボに対する統計学的に有意なイベント発現リスクの低減が示された（表 2.5.4-3）。この 5 項目には、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の施行も含まれる。検定順位が 6 番目の全死亡に対する治療効果は統計学的に有意でなかった（HR：1.08、95%CI：0.92～1.27、2.5.4.4.1.2）。

有効性主要評価項目の構成要素である心血管死、及び有効性副次評価項目の全死亡では、HR の点推定値が 1 を上回ったが、全死亡の約 3 分の 2 は、治験薬の最終投与後 3 日目以降（Off-treatment 期間、SAF）に発現しており、その半数以上は最終投与後 30 日超の期間に認められた。On-treatment 解析では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は、心血管死が 0.92（95%CI：0.68～1.25）、全死亡が 0.84（95%CI：0.64～1.09）と、ITT 解析の値よりも小さかった（2.5.4.4.3.1）。

全体として、下肢血行再建術施行後間もない症候性 PAD 患者における血栓性血管イベント（MI、虚血性脳卒中、心血管死、ALI、又は血管系の原因による大切断）に関して、ASA と併用した場合における、リバーロキサバンのプラセボと比較して好ましい発現リスク低減効果が認められ、これには、MACE（MI、虚血性脳卒中又は心血管死、HR：0.97）よりも、MALE（ALI、又は血管系の原因による大切断、HR：0.74）に対する治療効果が大きく寄与していた（2.5.4.4.3.3）。

### 1.8.1.1.2.2.2.2　日本人集団

参照項目：2.5.4.4.4

日本人集団（ITT）において、ECOD までの有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群で 10.0%（23/230 例）、プラセボ群で 13.5%（31/229 例）に認められ、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 4.35、プラセボ群で 6.00、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.72（95%CI：0.42～1.24）であった。日本人集団では全体集団と異なり、心血管死も含めて、有効性主要評価項目のすべての構成要素において HR の点推定値は 1 を下回った（表 1.8.1- 2）。

**表 1.8.1- 2　有効性主要評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT、ECOD までの発現、ICAC 判定）**

| | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=230 (100.0%) | | Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100.0%) | | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs. Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od |
|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | n/100p-yrs (95% CI) | n (%) | n/100p-yrs (95% CI) | HR (95% CI) |
| Primary efficacy outcome | 23 (10.0%) | 4.35 (2.76; 6.53) | 31 ( 13.5%) | 6.00 (4.08; 8.52) | 0.72 (0.42, 1.24) |
| MI | 5 ( 2.2%) | 0.91 (0.29; 2.12) | 9 ( 3.9%) | 1.67 (0.76; 3.17) | 0.54 (0.18, 1.62) |
| Ischemic stroke | 8 ( 3.5%) | 1.46 (0.63; 2.88) | 8 ( 3.5%) | 1.49 (0.64; 2.93) | 0.98 (0.37, 2.60) |
| CV death | 4 ( 1.7%) | 0.71 (0.19; 1.83) | 8 ( 3.5%) | 1.46 (0.63; 2.88) | 0.46 (0.14, 1.52) |
| ALI | 5 ( 2.2%) | 0.90 (0.29; 2.11) | 11 ( 4.8%) | 2.09 (1.05; 3.75) | 0.44 (0.15, 1.27) |
| Major amputation of vascular etiology | 2 ( 0.9%) | 0.36 (0.04; 1.30) | 3 ( 1.3%) | 0.56 (0.11; 1.63) | 0.66 (0.11, 3.97) |

ALI = acute limb ischemia, ASA = acetylsalicylic acid, bid = twice daily, CI = confidence interval, CV death = Cardiovascular death and death of unknown cause, ECOD = efficacy cut-off date, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, ITT = intention-to-treat, MI = myocardial infarction, N = total number of subjects, n (%) = number and percentage of subjects with first event, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events divided by the cumulative at-risk time, od = once daily.
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1

試験への組入れの根拠とした血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別（IxRS による層別）での評価では、有効性主要評価項目に関するリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR の点推定値は、外科的血行再建術の層で 0.77、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で 0.66、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層で 0.77 と、IxRS の層によらず 1 を下回っていた。このほか、人口統計学的及びベースライン特性で事前に規定した部分集団のほとんどにおいて、治療効果は一貫していた（2.5.4.4.4.2.3）。

有効性副次評価項目に関しては、日本人集団では、7 つの評価項目のいずれの HR も 1 を下回っていた（表 2.5.4-12）。

MACE 及び MALE の発現については、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR はそれぞれ 0.93（95%CI：0.48～1.80）及び 0.52（95%CI：0.21～1.31）といずれも 1 を下回り、全体集団の結果と一貫していた（2.5.4.4.4.2.4.3、2.5.4.4.4.2.5）。

#### 1.8.1.1.2.2.2.3　有効性の結果のまとめ

試験 17454 の結果から、下肢血行再建術施行後間もない症候性 PAD 患者において、抗血小板療法の標準治療である ASA にリバーロキサバンを上乗せする治療法について、ASA 単剤療法と比較して統計学的に有意な重大な血栓性血管イベントの発現リスク低減効果が認められた。また、日本人集団において全体集団と一貫する結果が示されたことから、日本人において試験 17454 で示された治療効果を期待することは可能と考えられる。

### 1.8.1.1.2.2.3　安全性の結果

#### 1.8.1.1.2.2.3.1　出血事象

##### 1.8.1.1.2.2.3.1.1　全体集団

参照項目：2.5.5.2.2

試験 17454 の全体集団（SAF）において、安全性主要評価項目〔“Thrombolysis in Myocardial Infarction（以下、TIMI）”分類の「大出血」〕の発現は、On-treatment 期間に、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）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.96 及び 0.67 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.43（95%CI：0.97～2.10）であった。

TIMI 分類の「大出血」の結果は、主に、「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）の発現によるものであった〔100 人年あたりの発現率：リバーロキサバン群 0.71 及びプラセボ群 0.36、HR：1.94（95%CI：1.18～3.17）〕。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」はいずれも冠動脈バイパス術（以下、CABG）に関連しない出血であった。「致死的出血」及び「頭蓋内出血」におけるリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 1.02（95%CI：0.33～3.15）及び 0.78（95%CI：0.38～1.61）であり、これらの出血事象の発現割合は両投与群で同程度であった。「致死的出血」の発現リスクは全体的に低かった（表 1.8.1- 3、2.5.5.2.2.1）。

表 1.8.1- 3 TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、全体集団、SAF、On-treatment 期間の発現、ICAC 判定）

| Bleeding Event | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=3256 (100%) | | Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=3248 (100%) | | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** Subcategories | **n (%)** | **n/100 p-yrs (95% CI)** | **n (%)** | **n/100 p-yrs (95% CI)** | **HR (95% CI)** | **P-value** |
| TIMI major bleeding | 62 (1.9%) | 0.96 (0.73; 1.23) | 44 (1.4%) | 0.67 (0.48; 0.90) | 1.43 (0.97, 2.10) | 0.0695 |
| Fatal bleeding (CABG or non-CABG) | 6 (0.2%) | 0.09 (0.03; 0.20) | 6 (0.2%) | 0.09 (0.03; 0.20) | 1.02 (0.33, 3.15) | 0.9773 |
| Intracranial bleeding (CABG or non-CABG) | 13 (0.4%) | 0.20 (0.11; 0.34) | 17 (0.5%) | 0.26 (0.15; 0.41) | 0.78 (0.38, 1.61) | 0.5020 |
| Non-CABG related TIMI major bleeding | 62 (1.9%) | 0.96 (0.73; 1.23) | 43 (1.3%) | 0.65 (0.47; 0.88) | 1.46 (0.99, 2.16) | 0.0546 |
| Fatal bleeding | 6 (0.2%) | 0.09 (0.03; 0.20) | 6 (0.2%) | 0.09 (0.03; 0.20) | 1.02 (0.33, 3.15) | 0.9773 |
| Any intracranial bleeding | 13 (0.4%) | 0.20 (0.11; 0.34) | 17 (0.5%) | 0.26 (0.15; 0.41) | 0.78 (0.38, 1.61) | 0.5020 |
| Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dL or drop in Hct of ≥15% | 46 (1.4%) | 0.71 (0.52; 0.95) | 24 (0.7%) | 0.36 (0.23; 0.54) | 1.94 (1.18, 3.17) | 0.0076 |
| CABG-related TIMI major bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 1 (<0.1%) | 0.02 (0.00; 0.08) | - | - |
| Fatal bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 0 | 0 (0.00; 0.06) | - | - |
| Perioperative intracranial bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 0 | 0 (0.00; 0.06) | - | - |
| Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 0 | 0 (0.00; 0.06) | - | - |
| Transfusion of ≥5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period (cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products) | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 1 (<0.1%) | 0.02 (0.00; 0.08) | - | - |
| Chest tube output >2 L within a 24-h period | 0 | 0 (0.00; 0.06) | 0 | 0 (0.00; 0.06) | - | - |

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, CABG = Coronary artery bypass graft, CI = confidence interval, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time, od = once daily, SAF = safety analysis set, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group).
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

TIMI 分類の「大出血」に関する Kaplan-Meier 曲線においては、治験薬投与開始から 30 日以内にリバーロキサバン群とプラセボ群の間に乖離がみられ、プラセボ群と比較してリバーロキサバン群で治験薬投与開始後早期の発現率が高かった。一方、3 年までの累積イベント発現率の差は約 0.5%であり、9 ヵ月後以降の群間差はおおむね一定であった（図 1.8.1- 2）。

外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用あり、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの各部分集団における、TIMI 分類の「大出血」のリバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、それぞれ 0.88（95%CI：0.39～1.95）、1.40（95%CI：0.81～2.42）及び 2.31（95%CI：1.05～5.06）であった。TIMI 分類の「大出血」におけるリバーロキ

サバン群のプラセボ群に対する発現リスクは、外科的血行再建術で低く、血管内血行再建術のクロピドグレルの使用なしで高かった。「致死的出血」の発現リスクは、部分集団によらず各投与群で同程度であった（2.5.5.2.2.3.1）。

このほかの TIMI 分類の「大出血」に関する部分集団解析の結果は、糖尿病の有無別を除き、全体集団の結果と一貫していた。リバーロキサバンのプラセボ群に対する HR は、糖尿病ありで 2.45（95%CI：1.28～4.69）、糖尿病なしで 1.01（95%CI：0.61～1.66）であり（交互作用項の p＝0.0334）であったが、質的交互作用は示唆されなかった（Gail-Simon 検定の p＝0.5000、2.5.5.2.2.3.2）。

安全性副次的評価項目である国際血栓止血学会（以下、ISTH）分類の「重大な出血」に関して、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.42（95%CI：1.10～1.84）であったが、この投与群間の差には、主に「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）が寄与していた。ISTH 分類における「致死的出血」（致死的な頭蓋内出血を含む）の発現はリバーロキサバン群で数値的に少なく、「非致死的で重要な臓器出血」の発現は各投与群で同程度であった。もう一つの安全性副次評価項目である BARC 分類 Type 3b 以上の出血事象についても、重症度の高い出血事象（Type 3b 超）の発現割合は各投与群で同程度であった。これらのことから、重症度の高い、あるいは重要な臓器における出血はリバーロキサバン群とプラセボ群の間で同程度であることが示され、安全性主要評価項目の結果が支持された（2.5.5.2.2.2）。

### 1.8.1.1.2.2.3.1.2　日本人集団

参照項目：2.5.5.2.2.7

日本人集団（SAF）では、On-treatment 期間における TIMI 分類の「大出血」の発現は、リバーロキサバン群で 3.5%（8/229 例）、プラセボ群で 3.1%（7/229 例）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 1.72 及び 1.46 であった。リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.17（95%CI：0.43～3.24）であった。リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出血」の結果は、全体集団と同様に、主に「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）の発現によるものであった。「致死的出血」は両投与群共に 0.4%（1/229 例）、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群で 0.4%（1 例）及びプラセボ群で 2.2%（5 例）に発現した（表 1.8.1- 4、2.5.5.2.2.7.1）。

日本人集団において On-treatment 期間に発現した TIMI 分類の「大出血」に関する実際の血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無別の評価では、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は、外科的血行再建術の部分集団で 0.91（95%CI：0.06～14.59）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの部分集団で 2.12（95%CI：0.39～11.56）、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの部分集団で 0.80（95%CI：0.18～3.55）であった（2.5.5.2.2.7.3）。

安全性副次的評価項目である ISTH 分類の「重大な出血」に関して、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 1.59（95%CI：0.75～3.41）であったが、この投与群間の差は、全体集団と同様に、主に「非致死的で重要でない臓器出血」（2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 6%以上のヘマトクリット値の低下、2 単位以上の輸血）が寄与していた。BARC 分類 Type 3b を超える重症度の高い出血事象（Type 3b 超）について、リバーロキサバン群でプラセボ群よりも高い発現リスクは示唆されなかった（2.5.5.2.2.7.2）。

表 1.8.1- 4 TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、日本人集団、SAF、On-treatment 期間の発現 ICAC 判定）

| Bleeding Event | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od N=229 (100%) | | Rivaroxaban Placebo bid + ASA 100 mg od N=229 (100%) | | Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs Rivaroxaban Placebo bid+ ASA 100 mg od |
|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** Subcategories | **n (%)** | **n/100 p-yrs (95% CI)** | **n (%)** | **n/100 p-yrs (95% CI)** | **HR (95% CI)** |
| TIMI major bleeding | 8 (3.5%) | 1.72 (0.74; 3.39) | 7 (3.1%) | 1.46 (0.59; 3.00) | 1.17 (0.43, 3.24) |
| Fatal bleeding (CABG or non-CABG) | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.18) | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.15) | 1.01 (0.06, 16.23) |
| Intracranial bleeding (CABG or non-CABG) | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.18) | 5 (2.2%) | 1.04 (0.34; 2.43) | 0.21 (0.02, 1.77) |
| Non-CABG related TIMI major bleeding | 8 (3.5%) | 1.72 (0.74; 3.39) | 7 (3.1%) | 1.46 (0.59; 3.00) | 1.17 (0.43, 3.24) |
| Fatal bleeding | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.18) | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.15) | 1.01 (0.06, 16.23) |
| Any intracranial bleeding | 1 (0.4%) | 0.21 (0.01; 1.18) | 5 (2.2%) | 1.04 (0.34; 2.43) | 0.21 (0.02, 1.77) |
| Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥5 g/dL or drop in Hct of ≥15% | 7 (3.1%) | 1.51 (0.61; 3.10) | 2 (0.9%) | 0.41 (0.05; 1.49) | 3.57 (0.74, 17.17) |
| CABG-related TIMI major bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |
| Fatal bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |
| Perioperative intracranial bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |
| Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |
| Transfusion of ≥5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period (cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products) | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |
| Chest tube output >2 L within a 24-h period | 0 | 0 (0.00; 0.78) | 0 | 0 (0.00; 0.76) | - |

ASA = Acetylsalicylic acid 100 mg once daily, bid = twice daily, CABG = Coronary artery bypass graft, CI = confidence interval, HR = hazard ratio, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee, N = total number of subjects, n = number of subjects with first event, % = 100 * n / N, n/100 p-yrs = ratio of number of subjects with incident events /cumulative at-risk time, od = once daily, SAF = safety analysis set, TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction (study group).
Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

## 1.8.1.1.2.2.3.2 有害事象

### 1.8.1.1.2.2.3.2.1 全体集団

参照項目：2.5.5.2.3

全体集団（SAF）における有害事象の発現状況については、治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）の発現割合は、リバーロキサバン群で 45.6%（1,485/3,256 例）、プラセボ群で 45.9%（1,491/3,248 例）、重篤な TEAE の発現割合は 29.1%（948 例）及び 28.5%（927 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 4.5%（145 例）及び 4.4%（143 例）であった。

発現割合が高かった有害事象について、外国人集団で集計した[2]。外国人集団において、TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 44.0%（1,331/3,027 例）、プラセボ群で 44.8%（1,352/3,019 例）であり、両投与群で同様であった。

治験薬と関連のある TEAE は、リバーロキサバン群で 3.6%（109/3,027 例）、プラセボ群で 3.1%（93/3,019 例）の被験者に認められた。発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 0.4%（13 例）及び 0.2%（6 例）、発疹が 0.3%（8 例）及び 0.4%（11 例）であった。TEAE の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

重篤な有害事象に関して、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の発現割合は両投与群で同程度であり、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.6%（19/3,027 例）、プラセボ群で 0.4%（12/3,019 例）であり、両投与群で低かった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 0.4%（11/3,027 例）、プラセボ群で 0.2%（5/3,019 例）であり、両投与群で同程度であった。

#### 1.8.1.1.2.2.3.2.2　日本人集団

参照項目：2.5.5.2.3.6

日本人集団における TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 67.2%（154/229 例）、プラセボ群で 60.7%（139/229 例）、重篤な TEAE の発現割合は 60.7%（139 例）及び 54.1%（124 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 4.4%（10 例）及び 6.6%（15 例）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群及びプラセボ群共に 6.6%（15/229 例）であった。リバーロキサバン群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、貧血が 1.3%（3 例）及び 0.9%（2 例）、上部消化管出血が 0.9%（2 例）及び 0%（0 例）であった。

日本人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、リバーロキサバン群で 3.9%（9/229 例）、プラセボ群で 5.7%（13/229 例）であった。

### 1.8.1.1.2.2.3.3　安全性の結果のまとめ

試験 17454 においては、他の適応症に関する臨床試験成績と比較して、リバーロキサバンと関連のある有害事象及び出血事象の発現の増加は示されず、新たな安全性シグナルや懸念は観察されなかった。

出血事象については、日本人集団においては、全体集団と比較して、安全性主要評価項目の TIMI 分類の「大出血」の発現率（100 人年あたり）が高かったものの（日本人集団：1.72 及び 1.46、全体集団：0.96 及び 0.67）、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は日本人集団で 1.17、全体集団で 1.43 であり、日本人集団でリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を ASA 100 mg 投与に上乗せすることによる出血リスクの増加は、特段示唆されなかった（2.5.5.2.2.8）。

---

2：試験 17454 では、有害事象の収集方法及び来院頻度（6 ヵ月以後の来院が国外では 6 ヵ月ごと、日本では 3 ヵ月ごと）が日本と国外で異なるため（2.5.5.1.2）、有害事象の集計の多くは、外国人及び日本人を分けて実施した。

有害事象については、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE も含め、外国人集団及び日本人集団共に全体的に投与群間で同程度であった（2.5.5.2.5）。

### 1.8.1.1.2.3　考察

上述したように、試験 17454 において、下肢血行再建術施行後間もない患者に対する、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA 100 mg への上乗せ投与の血栓性血管イベント発現リスクの低減効果が、そのベネフィットに照らして許容できる安全性と共に示された（ベネフィット・リスク評価の詳細は 2.5.6.4 参照）。また、人口統計学的特性及びベースライン特性で規定した部分集団のほとんどにおいて、有効性及び安全性の結果は、全体集団と一貫していた。全死亡が、血管内血行再建術の層でリバーロキサバン群においてプラセボ群よりも多く認められたが、その 3 分の 2 は Off-treatment 期間に発現したものであった。

したがって、試験 17454 の試験成績に基づき、リバーロキサバンについて下肢血行再建術施行後の症候性 PAD 患者における血栓性血管イベントの抑制に関する効能・効果を追加する承認申請を行うことは妥当と判断した。

効能・効果の設定においては、実診療において下肢血行再建術の施行自体が、日本循環器学会等の「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」（以下、JCS ガイドライン）[1]において、以下のエビデンスが紹介されているように、試験 17454 の被験者のように PAD 症状を有する患者にほぼ限定されることを考慮する。

- 国外の研究[7]で無症候性の下肢閉塞性動脈硬化症（以下、ASO）患者において間歇性跛行を発症したのは約 10%、血行再建術を受けたのは約 1%であったと報告されている。
- 無症候性虚血肢を有する糖尿病患者で ASA のイベント抑制効果を 6 年追跡した調査[8]では、調査対象例の 16%が間歇性跛行を、3%が CLI を発症し、2.8%に血行再建術が施行されていることから、無症候で血行再建術を受ける PAD 患者が極めて少ないと考えられる。

JCS ガイドライン[1]では、血行再建術は CLI 患者（Rutherford の重症度分類でカテゴリー4～6）が適応となるほか、間歇性跛行を有する下肢 PAD 患者（上記カテゴリー1～3）に対する治療において、疾患の進行又は症状に応じて、血行再建術を施行することを推奨している。

無症候性 ASO 患者には下肢病変に対する血行再建の適応はない（クラスⅢ、レベル B）

- 間歇性跛行を有する患者に対しては、全身の動脈硬化に対するリスクファクターの治療と生活習慣の改善が基本的治療である。
  - 運動療法や薬物療法による跛行の改善効果が不十分な場合、もしくは不十分と予測される場合には血行再建の適応がある（クラスⅠ、レベル B）。
  - 間歇性跛行によって、日常生活や患者にとって重要な活動が阻害される場合、また、低いリスクで実施でき長期開存が期待できる解剖学的形態の場合には血行再建の適応がある（クラスⅠ、レベル B）。
  - 無症候性患者に予防的治療としての血行再建の適応はない（クラスⅢ、レベル B）。

このように血行再建術の施行は、間歇性跛行や CLI を呈する下肢 PAD 患者に限られる。一方で、間歇性跛行の患者における肢虚血の症状や、患者の機能及び Quality of Life に及ぼす症状の影響は多様とされる〔米国心臓協会（AHA）/米国心臓学会（ACC）合同ガイドライン 2016〕[9]。また、PAD 以外で間歇性跛行症状を呈する他の疾患も複数あり、確定診断は、臨床所見、機能検査

及び画像検査による評価で得られ、症状のみを以って行われるものでない（JCS ガイドライン[1]）。これらを踏まえると、リバーロキサバン投与の対象とする下肢 PAD の患者は、「下肢血行再建術施行後」であることを以って規定することが適切であると考えられる。

以上より、「4. 効能又は効果」を「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」と設定することとした。

なお、試験 17454 の対象患者が外科的又は血管内血行再建術を受けて 10 日以内であったことについては、「17.臨床成績、17.1 有効性及び安全性に関する試験」の項に以下を記載し、情報を提供する。

被験者は下肢（インデックス肢）の血行再建術（外科的、又はハイブリッド型を含む血管内）施行後 10 日以内に本剤併用群又は ASA 単剤群のいずれかに割付けられ、投与が開始された。

### 1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

#### 1.8.1.2.1　用法及び用量

| | |
|---|---|
| 6.用法及び用量（案） | 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。 |

#### 1.8.1.2.2　設定根拠

下肢血行再建術施行後間もないPAD患者を対象とした試験17454において、リバーロキサバンのASA 100mgへの上乗せ投与を検討する上での用法・用量とした2.5mg 1日2回は、下肢PADと共にアテローム動脈硬化性疾患の1つであるACS発症後間もない患者を対象とし、ASA単剤療法、あるいはASA＋チエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン）の2剤併用療法へのリバーロキサバンの上乗せ投与を検討したATLASプログラム〔国外第Ⅱ相試験（試験11898、2.7.6.2）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験13194、日本も参加、2.7.6.3）〕の成績に基づいて選択された。この用法・用量は、下肢PADに限らず、アテローム動脈硬化性疾患であるCAD及びPADの患者を対象とした臨床試験（試験15786）においても検討されており、これらの臨床試験成績に基づき、国外ではACS患者、及びCAD又はPADの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・効果について承認を取得し、使用されている。

以下に、この用法・用量設定の経緯を示す。

##### 1.8.1.2.2.1　急性冠症候群（ACS）患者を対象としたATLASプログラムに基づく用法・用量の設定

参照項目：2.5.1.3
2.7.3.1.2.2
2.7.6.2
2.7.6.3

###### 1.8.1.2.2.1.1　国外第Ⅱ相試験（試験11898）

試験11898では、ASA単剤療法（以下、患者層1）、ASA+チエノピリジン系抗血小板薬の2剤併用療法（以下、患者層2）にリバーロキサバンを6ヵ月間上乗せ投与した際の安全性及び有効性が検討された。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回投与の用法が検討された。ASAの用量は75～100mg/日とされた（2.7.6.2）。

安全性主要評価項目である「臨床的に意味のある出血」（TIMI出血分類による「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント）の発現割合において、1日の投与回数との関連性は認められず、患者層にかかわらず1日用量の増加に伴い出血リスクが増加した。

有効性は、主要評価項目（全死亡、MI、脳卒中又は血行再建術を必要とする重度の再発性心筋虚血の複合エンドポイント)及び主要な副次評価項目（全死亡、MI又は脳卒中の複合エンドポイント）を指標として、プラセボとの比較により評価された。リバーロキサバン群において、1日用量5及び10mgより心血管イベント発現リスク低減の傾向が窺われ、その傾向は患者層1で大きかった。全死亡、MI又は脳卒中の複合エンドポイントに関する対プラセボ群のHRは、リバーロキサバン2.5mg及び5mgの各1日2回投与でそれぞれ0.54（95%CI：0.25～1.2）及び0.63（95%CI：0.37～1.05）、5mg及び10mgの1日1回投与でそれぞれ0.92（95%CI：0.48～1.76）及び0.76（95%CI：0.47～1.24）であり、有効性の成績からみて1日2回投与の方が1日1回

投与より好ましいと考えられた。この効果は患者層 1 及び患者層 2 の両方で認められた（2.7.3.1.2.2.1.1）。

### 1.8.1.2.2.1.2　国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）

試験 11898 において、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、ACS 患者に対してリバーロキサバンを抗血小板薬と併用する場合に、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とから、ACS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）では、この 2 用量が選択され、リバーロキサバンの ASA 単剤療法（患者層 1）、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）への上乗せ投与が検討された。ASA の用量は、75～100mg/日とされた（2.7.6.3）。

有効性主要評価項目（心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイント）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）に対する優越性が示された（HR：0.84、95%CI：0.74～0.96、p＝0.008）。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（患者層併合）では心血管死（HR：0.66、95%CI：0.51～0.86）及び全死亡（HR：0.68、95%CI：0.53～0.87）が名目上統計学的に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〔心血管死の HR：0.62（95%CI：0.47～0.82）、全死亡の HR：0.64（95%CI：0.49～0.83）〕。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（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（2.5.1.3）。

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（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%）よりも名目上統計学的に有意に高く（HR：3.96、95%CI：2.46～6.38、p＜0.001）、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%）と比較して名目上統計学的に有意に高かった〔2.5mg 群：1.3%（HR：3.46、95%CI：2.08～5.77）、5mg 群：1.6%（HR：4.47、95%CI：2.71～7.36）〕（安全性解析対象集団）。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 群 0.6%（2/343 例）、5mg 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（2.5.1.3）。

ATLAS プログラム（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（患者層 1）、心血管死、MI 又は脳卒中の複合エンドポイントの発現に関して、名目上統計学的に有意な抑制が認められた（HR：0.7、95%CI：0.45～1.09）。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（2.5.1.3）。

以上の結果から、PAD を含む動脈硬化性疾患の患者における血栓性血管イベントの発現リスク低減を目的とする低用量 ASA を含む抗血小板薬との併用療法におけるリバーロキサバンの用法・用量として 2.5mg 1 日 2 回が有用であることが期待され、下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 17454）においても、リバーロキサバンの ASA 100mg 1 日 1 回への上

乗せ投与を検討する上での用法・用量として選択された。試験 17454 における有効性及び安全性は 1.8.1.1.2 に示した通りである。

#### 1.8.1.2.2.1.3　日本人における用法・用量

参照項目：2.5.3
2.7.2.3.1.1
2.7.3.1.2.2.2

試験 13194 の日本人集団では、抗血小板薬（ASA＋チエノピリジン系抗血小板薬併用）にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与を上乗せ投与した場合では出血事象の発現は増えるものの〔「臨床的に意味のある出血」（TIMI 出血分類の「大出血」、「小出血」又は「臨床的に注意が必要な出血」の複合エンドポイント）の発現割合：リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群で 22.0%（29/132 例）、プラセボ群で 15.7%（20/127 例）〕、頭蓋内出血や致死的出血の増加はみられなかった。なお、ASA 単剤療法にリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与を上乗せ投与した場合では、被験者数は少ないが（リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群 3 例、プラセボ群 4 例）、出血事象の発現はみられなかった（2.7.3.1.2.2.2）。

また、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 3 試験（試験 11390、12024 及び 11866）及び外国人 ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）から得られた母集団薬物動態及び薬力学モデルに基づくシミュレーションにより、日本人及び外国人 ACS 患者における曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）及び薬力学パラメータ（プロトロンビン時間の最大値：$PT_{max,ss}$）[3]の推定を、それぞれ 1,000 例の患者を想定して行った。その結果、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与した場合の外国人 ACS 患者に対する日本人 ACS 患者における曝露量の比は、定常状態時の $AUC_{\tau,ss}$ で 1.37 倍、$C_{max,ss}$ で 1.25 倍及び $C_{trough,ss}$ で 1.51 倍であったが、薬力学パラメータである $PT_{max,ss}$ の比は 1.03 倍であり、その絶対差は 0.39 秒であった。したがって、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与においては、外国人 ACS 患者と比べて日本人 ACS 患者でわずかに高い曝露量が想定されたものの、薬力学の差は臨床的に問題となる差ではないことが示唆された（2.5.3.1、2.7.2.3.1.1）。

以上の結果において、日本人患者に対して安全性の観点から減量の必要性は示唆されておらず、日本人被験者が試験 17454 に参加する上で、国外と同様に、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回＋ASA 100mg 1 日 1 回投与を検討用法・用量として設定することは可能と考えた。

### 1.8.1.2.2.2　考察

試験 17454 の日本人集団においては、有効性に関して、全体集団と同様の治療効果を期待することは可能と考えられる結果が得られており、安全性についても、出血リスク及び有害事象のプロファイルの観点で日本人に特異的な問題は示唆されなかった（1.8.1.1.2）。したがって、日本人の下肢血行再建術施行後の PAD 患者においても、血栓性血管イベントの発現リスク低減を目的とする ASA との併用による予防的抗血栓療法において、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回を設定することは可能と判断した（2.5.4.4.4.2.5、2.7.3.4.2）。

なお、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対するイグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の 10

---

3：$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における投与間隔 τ あたりの投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）
$C_{max,ss}$：定常状態における最高濃度（$C_{max}$）
$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ濃度（$C_{trough}$）
$PT_{max,ss}$：定常状態時におけるプロトロンビン時間（PT）の最大値

及び 15mg の用法・用量においては、「食後に経口投与する」を規定しているが、外国人健康成人男性被験者を対象とした国外第 I 相試験（試験 11937 及び試験 12361）において、リバーロキサバン 10mg 投与時では食事の影響が認められないこと〔「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」承認時（2012 年 1 月 18 日）の CTD 2.7.1.2.4〕、並びにリバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg を空腹時単回投与したときの用量比例性が確認されている〔成人の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」承認時（2015 年 9 月 24 日）の CTD 2.7.1.2.2〕。また、既承認製剤であるイグザレルト錠 10mg、最終製剤（申請製剤）であるイグザレルト錠 2.5mg 及び臨床試験用製剤の同等性が示されている（2.5.2）。したがって、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対して、1 回あたり 2.5mg の用量でリバーロキサバンを投与する場合に、食後投与を規定する必要はないと判断した。

以上より、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果に対する「6. 用法及び用量」を「通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定することとした。

### 1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

「7.用法及び用量に関連する注意」において、下記 3 つの注意喚起を設定する。これら注意喚起の設定根拠を以下に示す。

| 7.用法及び用量に関連する注意（案） |
|---|
| 7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2 参照］ |
| 7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2 参照］ |
| 7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1 参照］ |

#### 1.8.1.2.3.1　アセチルサリチル酸（ASA）との併用

参照項目：2.7.3.1.2.3
2.7.3.4.3

試験 17454 では、ASA 腸溶錠 100mg が治験薬として被験者に交付された。国内で、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回と併用可能とする ASA の用量は、以下の理由に加えて、国内の低用量 ASA 製剤が ASA 腸溶錠 100mg 及び制酸緩衝 ASA 錠 81mg であることを踏まえ、81～100mg/日とすることが妥当と判断した。

- ASA の抗血小板作用は、血小板シクロオキシゲナーゼの不可逆的阻害が、75mg/日以上の継続投与により達成され、多数の臨床試験の結果から、この用量範囲では、剤型の違いに関わらず、心血管イベントの抑制効果が示されている。

- また、メタアナリシス[10)]では、脳卒中急性期及び急性 MI 発症後に速やかな抗血小板作用の発現を要する場合を除き、明確な有効性を示す最も低い用量範囲は 75～150mg/日であると示されており、国内外のガイドラインの推奨内容と一致している。

- ACS 患者を対象とした試験 11898（2.7.6.2）及び試験 13194（2.7.6.3）において用量範囲 75～100mg/日、CAD 又は PAD 患者を対象とした試験 15786（2.7.6.4）において 100mg/日の ASA に対する、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の上乗せ投与がアテローム血栓性イベントの抑制に有効であることが示されており、安全性プロファイルを確認済みである。

- 国外では、試験 11898 及び試験 13194 に基づき承認された「心臓バイオマーカーの上昇を伴う ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」、及び試験 15786 に基づき承認された「CAD 又は症候性 PAD の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の適応症に関して、リバーロキサバンと併用する際の ASA の 1 日用量は、75～100mg/日とされており、この用量の ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回との併用についての使用経験も蓄積されている。

### 1.8.1.2.3.2　クロピドグレルとの併用

参照項目：2.5.5.2.2
2.7.4.1.3

クロピドグレルの併用に関して、試験 17454 の治験実施計画書では、以下を規定しており、血行再建術施行後最長 30 日間、長期間の使用が必要と医師が判断する場合においても最長 6 ヵ月間までのクロピドグレルの併用が許容されていた。

＜治験実施計画書の規定＞

クロピドグレルの投与を本治験組入れの根拠とする血行再建術後最長 30 日間（あるいは、複雑な手技又はデバイスに対して、さらに長期間の使用が必要と治験担当医師が判断した場合は、最長 6 ヵ月間）の予定で追加してもよい。クロピドグレルの投与期間は、各国の標準的治療及び国際的な診療ガイドライン（通常 30 日間、あるいは薬剤溶出性の製品又はデバイスを使用する場合は最長 60 日間）に従い、必要最小限に抑えることが強く推奨される。

試験 17454 の被験者（ITT）における実際のクロピドグレル併用期間は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層も含めて、全体集団ではほとんどの被験者で 60 日以下であり、併用期間の分布も両投与群で同様であった（表 2.7.4.1-11）。日本人集団では、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層で両群とも 9.1%の被験者で 180 日を超えてクロピドグレルが併用されていたが、この層の約 67%では併用期間は 60 日未満、約 47%は 30 日未満であった。外科的血行再建術の層、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層においても、実際には試験組入れの根拠とした血行再建術施行後にクロピドグレルが使用された場合があったが、その大半で併用期間は 30 日以下であった。併用期間の分布は、日本人集団においても両投与群で同様であった（表 2.7.3.7-9～表 2.7.3.7-11）。

試験 17454 において、無作為割付け後 30 日以内より、TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率にリバーロキサバン群とプラセボ群の間で乖離が認められたものの、その後、投与群間の差は無作為割付け後約 9 ヵ月で定常に達した（図 1.8.1- 2）。これらのことから、血行再建術施行後には、その手技又はデバイスに応じてクロピドグレルの併用は必要であるものの、試験 17454 の規定と同様に、その併用期間は必要最低限に抑えることが適切と考えられる。したがって、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、血行再建術施行後の初期治療におけるクロピドグレルの併用期間に関する注意喚起を設定することとした。

### 1.8.1.2.3.3　投与期間

参照項目：2.5.4.4.1.1
2.5.4.4.4.2.1
2.5.5.2.2.1
2.5.5.2.2.7.1
2.5.6.4.1.1

試験 17454 の全体集団及び日本人集団における有効性主要評価項目の ECOD までの期間（ITT）における累積イベント発現率は、両投与群とも単調増加を示した。全体集団において、Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後 90 日以内に分岐した後、一貫して乖離した。日本人集団においても、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は無作為割付け後約 270 日に分岐し、一貫して乖離した（図 1.8.1- 1）。

また、全体集団及び日本人集団における安全性主要評価項目（TIMI 分類の「大出血」）の On-treatment 期間（SAF）における累積イベント発現率も、両投与群で単調増加が認められた。全体集団では、無作為割付け後 30 日以内に分岐した後、一貫して乖離したが、投与群間の差は無作為割付け後約 270 日後に定常に達した。日本人集団においても、無作為割付け後 30 日以内に乖離したが、その後投与群間の差が大きくなることはなかった（図 1.8.1- 2）。

リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA 100mg 1 日 1 回への上乗せ投与によるベネフィットとリスクを評価するため、全体集団における有効性評価項目及び TIMI 分類の「大出血」の各累積イベント発現率（10,000 人年あたり）を比較した結果、ECOD までの期間を評価した ITT 解析においては、リバーロキサバン群とプラセボ群の群間差として認められた有効性主要評価項目の減少（120 人）は、TIMI 出血分類の「大出血」の超過（40 人）よりも上回った。On-treatment 解析では、有効性主要評価項目の減少が 181 人、TIMI 出血分類の「大出血」の超過は 29 人であった（2.5.6.4.1.1）。

リバーロキサバン投与のベネフィットとリスクが、投与期間中、どのように変動するかについて評価するため、全体集団における有効性評価項目及び TIMI 分類の「大出血」の各累積イベント発現率（10,000 人年あたり）に関する投与群間の差を経時的に対比させた。この対比では、有効性主要評価項目の累積リスクの低減は、無作為割付け後早期より認められ、長期間拡大した。一方で、TIMI 分類の「大出血」の累積リスクは徐々に増加したが、On-treatment 解析では無作為割付け後約 270 日で定常に達した（図 2.5.6-6 及び図 2.5.6-7）。この結果から、長期間にわたり、リバーロキサバンの ASA への上乗せ投与によるベネフィットが早期から認められ、長期間にわたり出血増加のリスクを上回ることが示唆された。このような結果は、血行再建術のタイプ別の評価においても認められた（図 2.5.6-8 及び図 2.5.6-9）。

したがって、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対して、長期間にわたり、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回の ASA への上乗せ投与を継続することのベネフィットはリスクを上回ると判断され、治療上の有益性が危険性を上回る限り、期間を限定することなくリバーロキサバン投与が継続されるべきと考える。一方で、患者の状態に応じて、いずれかの薬剤の中断を考慮する状況も生じると考える。「7. 用法及び用量に関連する注意」の項において、患者の状態に応じてリバーロキサバン又は ASA の中断等を考慮することを注意喚起することとした。

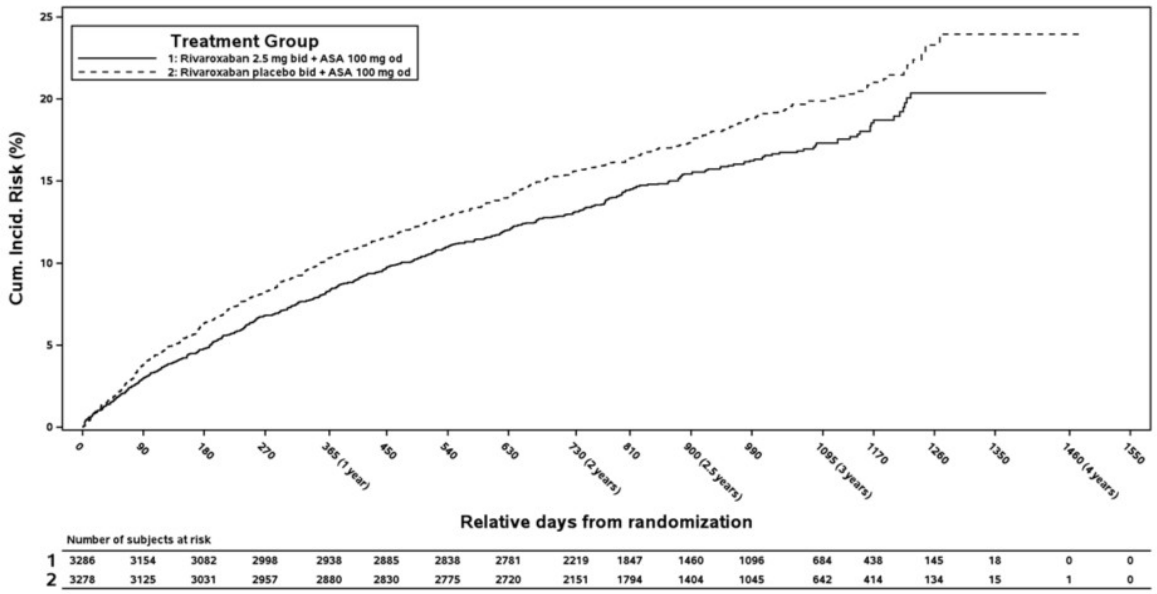
また、下肢血行再建術施行後の PAD 患者では血栓性血管イベントの発現リスクが高く、実際に試験 17454 の結果においても、特に MALE 及びその構成要素（ALI、及び血管系の原因による大切断）の発現リスクが血行再建術施行後早期に高いことが、Kaplan-Meier 曲線から示されている（MALE：図 2.7.3.2-33、ALI、及び血管系の原因による大切断：図 2.5.4-6）。また、これら評価項目に対するリバーロキサバン投与による治療効果も早期から発現することが、Kaplan-Meier 曲線から示唆されている。安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」について、無作為

割付け後 30 日からリバーロキサバン群でプラセボ群に比した増加が認められたが（図 1.8.1-2）、ベネフィットとリスクの解析（図 2.5.6-6 及び図 2.5.6-7）から、無作為割付け後早期より、リバーロキサバン投与のベネフィットはリスクを上回ることが示唆されている。

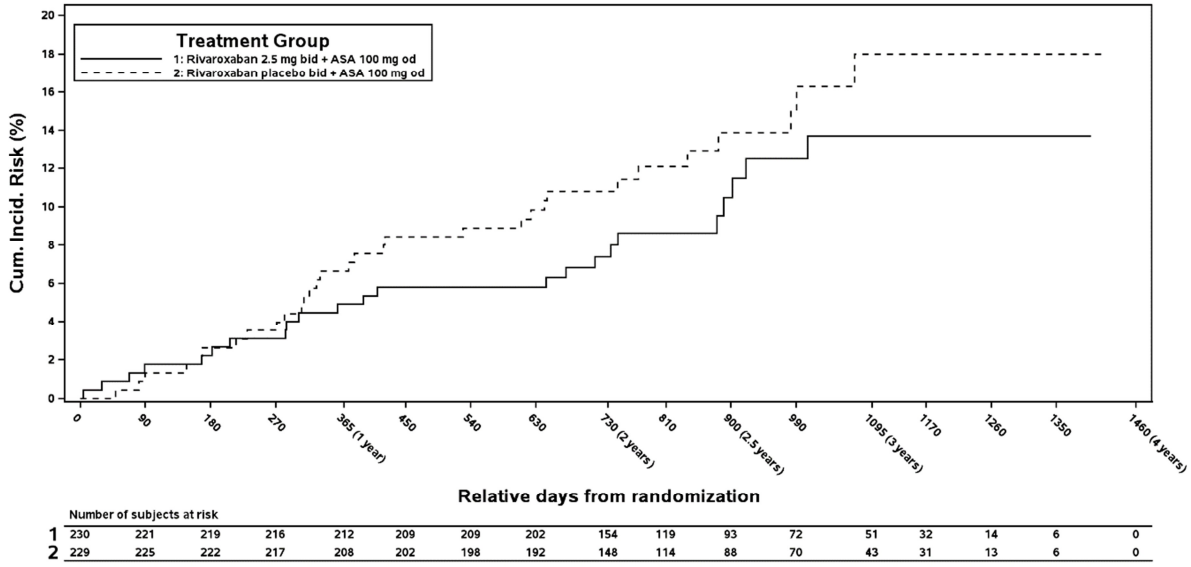
以上のことから、リバーロキサバン投与の開始時期と期間について、「7. 用法及び用量に関連する注意」に、下肢血行再建術が成功し止血が確認できた場合に早期にリバーロキサバン投与を開始することについての注意喚起を設定することとした。

**図 1.8.1- 1　有効性主要評価項目の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、ITT、ICAC 判定）**

全体集団



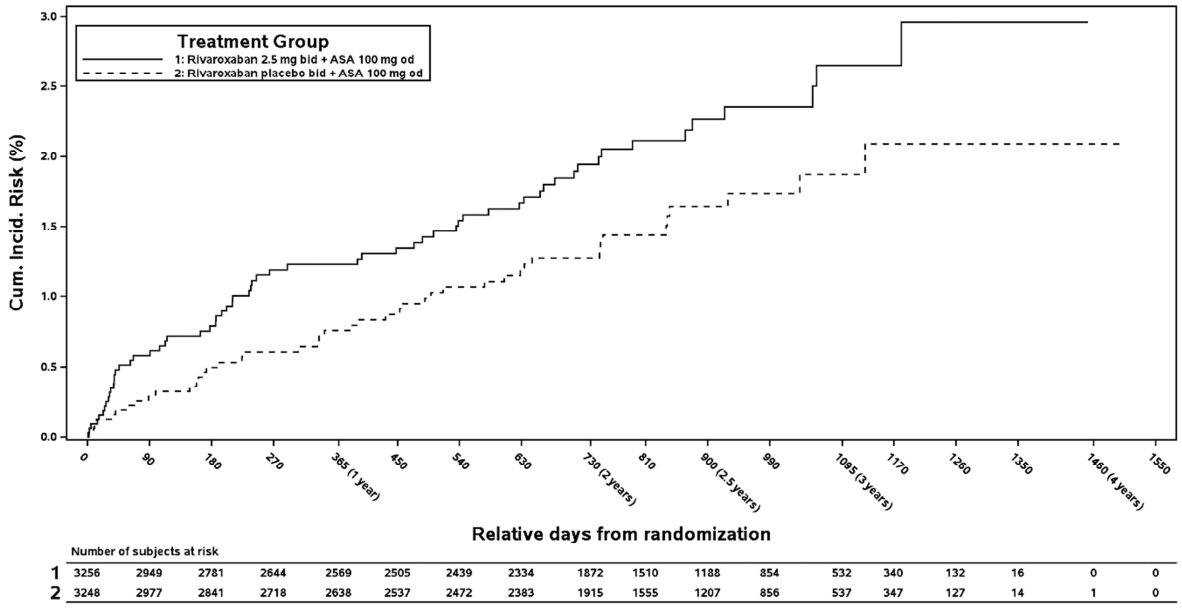

日本人集団



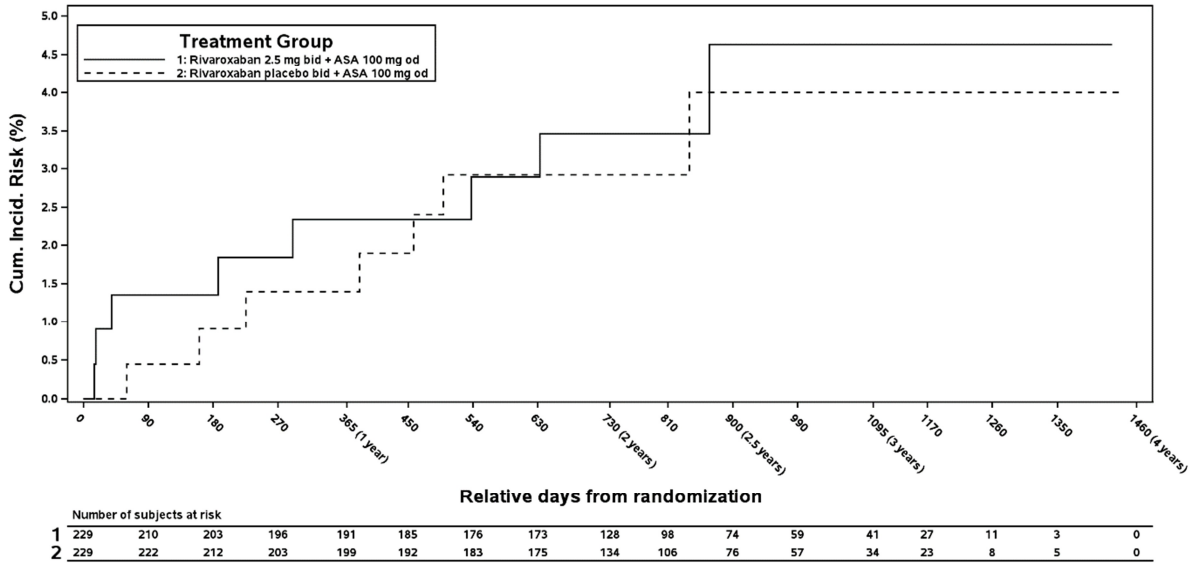

bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/1、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.2.1/1

**図 1.8.1- 2　On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線（試験 17454、SAF、ICAC 判定）**

全体集団




日本人集団




bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/4、5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Figure 14.3.1.3/4

### 1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.3.1　警告

| 1.警告（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照］ | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| 1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。 | 本剤が使用される下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、脊椎・硬膜外麻酔を併用することが想定されるため、同種同効品の添付文書を参考に設定した。 |

### 1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

| 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］<br>2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］<br>2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］<br>2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］<br>2.6HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］<br>2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］<br>2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］<br>2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］ | 2.1～2.9：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| 2.10 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m$^2$ 未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］ | 2.10：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様としたが、試験 17454 で除外したのは eGFR が 15mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者であるため、記載を整備した。 |

### 1.8.1.3.3　重要な基本的注意

| 8.重要な基本的注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 8.1 プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。［1.1、11.1.1 参照］<br>8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要 | 8.1～8.3：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |

| 8.重要な基本的注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。［1.1、11.1.1参照］<br>8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。［1.1、11.1.1参照］ | |
| 8.4 抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、シロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロルの併用は禁止されていたため、併用時の安全性について情報はない。［1.1、7.2、10.2、11.1.1参照］ | 8.4：一般に、抗血小板薬2剤併用療法を受けている患者にリバーロキサバンを投与する場合、出血リスクの増加に注意が必要である。<br>また、下肢PADを有し血行再建術が施行されるような患者では、ASA及びクロピドグレルのほか、下肢症状の改善を目的としてシロスタゾール等の抗血小板薬が投与される状況も想定される。しかしながら、試験17454では以下の規定が定められており、これら薬剤とASAを併用する患者へのリバーロキサバン投与の有効性及び安全性は十分に検討されていない。<br>• プラスグレルやチカグレロルなどの他のP2Y12拮抗薬は、これら薬剤の承認効能・効果に関する治療のために通常診療に従って投与してもよいが、長期間使用する場合は治験薬の投与を中断しなければならない。<br>• 本治験期間中の非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAIDs）や治験用ではない抗血小板療法の併用投与（治験初期のクロピドグレルを除く）は、出血リスクを増加させるため、推奨されない。<br>したがって、抗血小板薬2剤併用療法を受けている患者におけるリバーロキサバン投与による出血リスク増加に関して、既承認のイグザレルト錠10mg/ 15mgの効能共通の注意と同様の注意喚起を行うことに加えて、試験17454ではシロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロルの併用を禁止としていたことを踏まえ、併用時の安全性について情報はない旨注意喚起することとした。 |
| 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、 | 8.5：既承認のイグザレルト |

| 8.重要な基本的注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 臨床的に可能であれば本剤の投与後 12 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1 参照］ | 錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様としたが、手術や侵襲的処置を行う場合の本剤投与後の経過時間については、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する用法・用量における本剤の消失時間を考慮するとともに、試験 17454 の治験実施計画書における規定に準じて、12 時間以上経過後とした。 |
| 8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。<br>・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9 参照］<br>・注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。<br>・本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。<br>・本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。<br>8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］ | 8.6～8.7：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| 8.8 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。 | 8.8：下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する 2.5mg1 日 2 回の投与では、1 日 5mg を超える量を服用することを防ぐため、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開することとした。 |
| 8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必 | 8.9：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |

| 8.重要な基本的注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。 | |

### 1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

| 9.特定の背景を有する患者に関する注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| **9.1 合併症・既往歴等のある患者**<br>9.1.1 出血リスクが高い患者<br>以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1 参照］<br>・止血障害のある患者（血小板減少症等）<br>・凝固障害のある患者<br>・先天性又は後天性の出血性疾患のある患者<br>・コントロールできない重症の高血圧症の患者<br>・血管性網膜症の患者<br>・活動性悪性腫瘍の患者<br>・活動性の潰瘍性消化管障害の患者<br>・消化管潰瘍発症後日の浅い患者<br>・頭蓋内出血発症後日の浅い患者<br>・脊髄内又は脳内に血管異常のある患者<br>・脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者<br>・気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者<br>9.1.2 低体重の患者<br>出血の危険性が増大することがある。<br>9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者<br>潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。 | 9.1.1～9.1.3：既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| 9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者<br>脳卒中又は TIA の既往歴のある下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者には、本剤投与の適否を慎重に検討すること。特に、脳卒中発症後日の浅い患者や抗血小板剤 2 剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、当該既往歴のある患者は除外されている。 | 9.1.4：試験 17454 において、脳卒中又は TIA の既往歴のある患者が除外されており、当該既往歴を有する下肢血行再建術施行後の PAD 患者における有効性及び安全性は検討されていないことから、これらの患者における慎重な投与の必要性を注意喚起することとした。また、実臨床においては、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対して ASA に加えて他の抗血小板薬を併用されることがあると考えられるため、特に抗血小板剤 2 剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがあることを注意喚起することとし |

| 9.特定の背景を有する患者に関する注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| | た。同様に脳卒中発症後日の浅い患者においても特に出血リスクが増大するおそれがあることを注意喚起することとした。 |
| **9.2 腎機能障害患者**<br>9.2.1 腎不全の患者<br>投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m$^2$未満の患者は除外されている。［2.10、16.6.1 参照］<br>9.2.2 中等度又は重度の腎障害のある患者<br>本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス 15～49mL/min の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1 参照］ | 9.2.1：腎不全の患者については、既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様としたが、試験 17454 では eGFR15mL/min/1.73m$^2$未満の患者を除外したため、記載を整備した。<br><br>9.2.2：中等度（クレアチニンクリアランス：30～49mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス：15～29mL/min）の腎障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されている。重度又は中等度の腎障害を有する下肢血行再建術施行後の PAD 患者においては、本剤投与の適否を慎重に検討する必要があることを注意喚起するため設定した。なお、試験 17454 では腎機能障害を有する被験者に新たな安全性の懸念は確認されなかった。 |
| **9.3 肝機能障害患者**<br>9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者<br>投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］<br>9.3.2 中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）<br>投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。<br>［2.4、16.6.2 参照］ | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| **9.5 妊婦**<br>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。［2.5 参照］ | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |
| **9.6 授乳婦**<br>授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されて | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |

| 9.特定の背景を有する患者に関する注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| いる。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。 | |
| **9.7 小児等**<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 | 試験 17454 では 18 歳未満の患者は組入れから除外しており、安全性は確立していないため設定した。 |
| **9.8 高齢者**<br>一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。 | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。<br>なお、試験 17454 において、プラセボ群と比較して、本剤群において高齢者と非高齢者の間に出血リスクに関連する臨床的に意味のある差は認められなかった。 |

## 1.8.1.3.5　相互作用

| 10.相互作用（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2（CYP3A4 及び CYP2J2）により代謝される。また、本剤は P-糖タンパク及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。［16.4 参照］ | |
| **10.1 併用禁忌（併用しないこと）** | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の効能共通の注意と同様とした。 |

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

| 10.相互作用（案） | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|
| ［2.7 参照］ | それがある。 | | |
| 以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）<br>イトラコナゾール（イトリゾール）<br>ボリコナゾール（ブイフェンド）<br>ミコナゾール（フロリード）<br>ケトコナゾール（国内未発売）<br>［2.8、16.7.2 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。 | CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。 | |

**10.相互作用（案）**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等<br>［16.7.5、16.7.9参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。 |
| 血小板凝集抑制作用を有する薬剤<br>抗血小板剤<br>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等<br>非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤<br>ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等<br>［7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照］ | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。<br>特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤<br>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| 血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラーゼ等） | 出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。 | 本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。 |
| フルコナゾール<br>ホスフルコナゾール<br>［16.7.2参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に | フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがあ |

**設定根拠**

下記以外については、既承認のイグザレルト錠10mg/15mgの効能共通の注意と同様とした。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤：下肢血行再建術施行後のPAD患者では、本剤はASA 81～100mg/日への上乗せ投与が行われるが、更にNSAIDsも併用する場合は、出血リスクが高くなるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみとすることを追記した。

フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン：既承認の適応症においては、15mg1日1回から10mg1日1回への減量を考慮する旨を記載しているが、2.5mg1日2回投与からの減量については検討していないため、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用することとした。

| 10.相互作用（案） | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|
| | のみ併用すること。 | る。 | |
| クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>［16.7.3 参照］ | 本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 | これらの薬剤がCYP3A4 及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。 | |
| リファンピシン<br>［16.7.4 参照］ | 本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。 | リファンピシンがCYP3A4 及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 | |
| フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 | これらの薬剤等がCYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。 | |

## 1.8.1.3.6 副作用

| 11.副作用（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | |
| **11.1 重大な副作用**<br>11.1.1 出血<br>頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.07%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.24%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.26%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.37%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。 | 試験 17454 では、新たに追加すべき副作用は認められなかったため、既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の添付文書と同様とした。 |

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］<br>11.1.2 肝機能障害・黄疸<br>ALT 上昇、AST 上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。<br>11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）<br>血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7 参照］<br>11.1.4 血小板減少（頻度不明）</td><td></td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用<br><table>
<tr><th></th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい、不眠</td><td>失神</td><td></td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td>結膜出血</td><td></td><td>耳出血</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>歯肉出血</td><td>肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎</td><td>痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血腫</td><td></td><td>頻脈、低血圧</td><td>血管偽動脈瘤形成</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻出血、喀血</td><td>呼吸困難</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血</td><td>INR 増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血</td><td>血小板増加症（血小板数増加等）</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT 上昇、AST 上昇、血中ビ</td><td>γ-GTP 上昇、直接ビ</td><td>LDH 上昇</td></tr>
</table></td><td>試験 17454 では、新たに追加すべき副作用は認められなかったため、既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の添付文書と同様とした。<br>また、副作用の発現頻度について、本薬の安全性プロファイルは十分に構築されていることから、試験 17454 では、非重篤な有害事象については対象を絞って収集したため、発現頻度も既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg と同様とし、頻度の算出に含まれる試験を注）として追記した。</td></tr>
</table>

| 11.副作用（案） | | | | | 設定根拠 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | リルビン上昇、Al-P 上昇 | リルビン上昇 | | |
| 腎臓 | 血尿 | 尿中血陽性 | 尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇 | | |
| 生殖器 | 月経過多 | 性器出血 | | | |
| 筋・骨格系 | | 四肢痛、関節痛 | 筋肉内出血 | | |
| 皮膚 | 斑状出血 | 皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷 | 擦過傷 | | |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎 | じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫 | | |
| その他 | 挫傷 | 創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労 | 限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫 | | |

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

## 1.8.1.3.7　過量投与

| 13.過量投与（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 13.1 症状<br>出血性合併症が生じるおそれがある。<br>13.2 処置 | 既承認のイグザレルト錠 10mg/15mg の成人に対する記載と同様とした。 |

| 13.過量投与（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。<br>出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。<br>・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は5～13時間である。［16.1.1、16.1.2参照］<br>・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。<br>・機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。<br>タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。 | |

### 1.8.1.3.8　適用上の注意

| 14.適用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 14.1薬剤交付時の注意<br>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 | PTP包装の薬剤に共通の注意事項として設定した。 |

### 1.8.1.3.9　その他の注意

| 15.その他の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| **15.1 臨床使用に基づく情報**<br>15.1.1海外において実施された3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2グリコプロテインⅠ抗体）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある抗リン脂質抗体症候群患者を対象とした本剤とワルファリンの非盲検無作為化試験において、血栓塞栓性イベントの再発 | 既承認のイグザレルト錠10mg/15mgの添付文書と同様とした。 |

| 15.その他の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| が、ワルファリン群61例では認められなかったのに対し、本剤群では59例中7例に認められた。<br>15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。 | |

### 1.8.1.4　参考文献

1) 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）（5.4.1）

2) Higashitani M et al., Cardiovasc Interv Ther 2021:36:226-236（5.4.95）

3) Morisaki K et al., Vascular 2017:25:123-129（5.4.96）

4) Iida O et al., J Endovasc Ther 2020:27:739-748（5.4.24）

5) Smith SC et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:2432-2446（5.4.90）

6) 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）（5.4.97）

7) Leng GC et al., Int J Epidemiol 1996:25:1172-1181（5.4.98）

8) Belch J et al., Br Med J 2008:337:a1840（5.4.99）

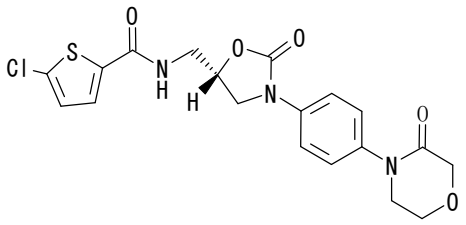
9) Gerhard-Herman MD et al., J Am Coll Cardiol 2017:69:1465-1508（5.4.27）

10) Antithrombotic Trialists' Collaboration, Br Med J 2002:324:71-86（5.4.40）

# 1.9　一般的名称に係る文書

既提出資料概要参照

## 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ［現行］

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | 5-クロロ-*N*-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド（別名リバーロキサバン）及びその製剤 |
| 構造式 |  |
| 効能・効果 | 成人<br>• 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制<br>• 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制<br>小児<br>• 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 |
| 用法・用量 | 【イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg、並びにイグザレルト OD 錠 10mg 及び同錠 15mg】<br>＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞<br>通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。<br>＜静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞<br>成人<br>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。<br>小児<br>通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。<br><br>【イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、同 103.4mg】<br>＜静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞<br>通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児には下記の用量を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児にはリバーロキサバンとして5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。 |

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="3">1回量<br>（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mLに相当）</th><th rowspan="2">1日<br>用量</th></tr>
<tr><th>1日1回</th><th>1日2回</th><th>1日3回</th></tr>
<tr><td>2.6kg 以上 3kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg 以上 4kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg 以上 5kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg 以上 7kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 9kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
<tr><td>9kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>イグザレルト錠 10mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト錠 15mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルト細粒分包 10 mg（1 包中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト細粒分包 15 mg（1 包中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルト OD 錠 10 mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）<br>イグザレルト OD 錠 15 mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）<br><br>イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg<br>（1 瓶中リバーロキサバン 51.7mg 含有）<br>イグザレルトドライシロップ小児用 103.4 mg<br>（1 瓶中リバーロキサバン 103.4mg 含有）</td></tr>
</table>

## 毒　　性

急性 ；

| 動物種 | 性 | 投与経路 | 概略の致死量 |
|---|---|---|---|
| マウス | 雌雄 | 経口 | ＞500mg/kg |
| | 雌雄 | 静脈内 | ＞25mg/kg |
| ラット | 雌雄 | 経口 | ＞500mg/kg |
| イヌ [a] | 雌雄 | 経口 | ＞150mg/kg |

ポリエチレングリコール（PEG）6000 溶融共沈体として投与
a: 4 及び 13 週間反復投与試験結果より考察

亜急性 ；

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（mg/kg/日） | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 4 週間 [b] | 経口 | 0、12.5、50、200 | 雄 200<br>雌 50 | 雌 200mg/kg/日群でヘマトクリット及びヘモグロビン値減少 |
| | 13 週間 [b] | 経口 | 0、50、100、200 | 雄 100<br>雌 200 | 雄 200mg/kg/日群で脾臓辺縁帯細胞密度増加 |
| | 13 週間 [c] | 経口 | 0、60、300、1,500 | 雌雄 1,500 | 特記所見なし |
| ラット | 4 週間 [b] | 経口 | 0、12.5、50、200 | 雄 50<br>雌 200 | 雄 200mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制 |
| | 13 週間 [b] | 経口 | 0、12.5、50、200 | 雌雄 200 | 特記所見なし |
| | 13 週間 [c] | 経口 | 0、60、300、1,500 | 雌雄 1,500 | 特記所見なし |
| イヌ | 4 週間 [b] | 経口 | 0、15、50、150 | 雌雄 ＜15 | 雌雄 15mg/kg/日以上の群で採血及び観血的血圧測定部位での出血 |
| | 13 週間 [b] | 経口 | 0、15、50、150 | 雌雄 50 | 雌雄 150mg/kg/日群で歯槽、腸管、膣の出血、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン値減少 |

b: PEG 6000 溶融共沈体として投与
c: 微粉砕剤型として投与

慢性 ；

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（mg/kg/日） | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット | 26 週間 | 経口 | 0、12.5、50、200 | 雄 12.5<br>雌 200 | 雄 50mg/kg/日以上の群で体重増加抑制 |
| イヌ | 52 週間 | 経口 | 0、5、15、50 | 雄 50<br>雌 5 | 雌 15mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、雌 50mg/kg/日群で 1/4 頭の死亡 |

いずれも PEG 6000 溶融共沈体として投与

| | |
|---|---|
| 副　作　用 | 成人<br>［非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制］<br>国内第Ⅲ相試験〔J-ROCKET AF 試験（試験 12620）〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　326/639＝51.0%<br><br>副作用の種類　例数（発現率）　臨床検査異常の種類　例数（発現率）<br>鼻出血　88 例（13.8%）　尿中血陽性　18 例（2.8%）<br>皮下出血　50 例（7.8%）　便潜血陽性　9 例（1.4%）<br>歯肉出血　40 例（6.3%）　便潜血　7 例（1.1%）<br>血尿　24 例（3.8%）　ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加　5 例（0.8%）<br>結膜出血　23 例（3.6%）　血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加　3 例（0.5%）<br>貧血　17 例（2.7%）　ヘモグロビン減少　3 例（0.5%）<br>等　等<br><br>［静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制］<br>国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN-DVT 試験（試験 14568）及び J-EINSTEIN-PE 試験（試験 15690）の統合データ〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　30/77＝39.0%<br><br>副作用の種類　例数（発現率）　臨床検査異常の種類　例数（発現率）<br>皮下出血　8 例（10.4%）　尿中血陽性　2 例（2.6%）<br>鼻出血　6 例（7.8%）　肝機能検査異常　2 例（2.6%）<br>血便排泄　4 例（5.2%）<br>肝機能異常　2 例（2.6%）<br>等　等<br><br>小児<br>［静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制］<br>国際共同第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-Jr（試験 14372）〕における副作用発現率 90/329＝27.4%<br><br>副作用の種類　例数（発現率）<br>月経過多　20 例（6.1%）<br>鼻出血　20 例（6.1%）<br>歯肉出血　10 例（3.0%）　※臨床検査異常については、全ての種類において 1 例（0.3%）の発現にとどまったため記載していない。<br>挫傷　9 例（2.7%）<br>皮下血腫　7 例（2.1%）<br>等 |
| 会　　社 | バイエル薬品株式会社　製剤：製造販売（輸入） |

**毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［追加］**

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | |
| 構造式 | |
| 効能・効果 | 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 | 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。 |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効成分・分量 | イグザレルト錠 2.5mg（1 錠中リバーロキサバン 2.5mg 含有） |
| 毒性 | |
| 副作用 | 国際共同第Ⅲ相試験〔VOYAGER(試験 17454)〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）124/3256＝3.8％<br><br>副作用の種類　例数（発現率）　臨床検査　例数（発現率）<br>貧血　16 例（0.5％）　ヘモグロビン減少　2 例（<0.1％）<br>発疹　8 例（0.2％）　便潜血陽性　2 例（<0.1％）<br>下痢　7 例（0.2％）　血圧上昇　1 例（<0.1％）<br>鼻出血　6 例（0.2％）　凝固時間延長　1 例（<0.1％）<br>等　肝酵素減少　1 例（<0.1％） |
| 会社 | |