イグザレルト錠10mg
イグザレルト細粒分包10mg
イグザレルトOD錠10mg
イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg
同ドライシロップ小児用103.4mg
イグザレルト錠2.5mg錠

に関する資料

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

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓塞栓症 3
1.5.3　開発の経緯 4
1.5.3.1　非臨床試験 4
1.5.3.2　臨床試験 4
1.5.3.2.1　第Ⅰ相試験／臨床薬理試験 5
1.5.3.2.2　Fontan 手術後の機能的単心室症を有する先天性心疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE 試験、試験 18226） 6
1.5.3.2.3　UNIVERSE 試験（試験 18226）における PK/PD の評価 8
1.5.4　特徴及び有用性 9
1.5.5　医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請 9
1.5.6　参考文献 16

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

リバーロキサバンの化学構造式を図 1.5- 1 に示す。

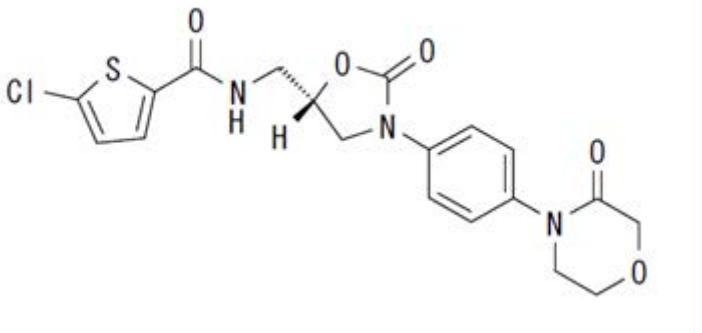


図 1.5- 1　リバーロキサバンの化学構造式

リバーロキサバンについては、多数の国内外臨床試験が実施され、その結果において、様々な血栓塞栓性疾患に対する治療及び発症/再発抑制効果が示されている。国内では、2012 年 1 月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（以下、SPAF）、2015 年 9 月に成人の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、VTE-T）、2022 年 6 月に「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）の効能・効果が承認されている。2021 年 1 月には、小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及びその用法・用量が承認されている。（表 1.5- 1）。

表 1.5- 1　リバーロキサバンの国内承認効能・効果と承認品目

効能・効果	承認日 （最初の品目）	承認品目
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	2012 年 1 月 18 日 [a]	イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 成人：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	2015 年 9 月 24 日 [b]	

効能・効果	承認日 （最初の品目）	承認品目
小児：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	2021 年 1 月 22 日	イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg、イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び 103.4mg
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	2022 年 6 月 20 日	イグザレルト錠 2.5 mg

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

1.5.2 Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓塞栓症

参照項目：2.5.1.1

Fontan 手術は、心室低形成や房室弁異常のため二腔心修復が困難である機能的単心室血行動態を有するチアノーゼ性先天性心疾患（単心室、肺動脈弁閉鎖、三尖弁閉鎖、左室低形成等）に行う手術である。Fontan 手術後の患者の予後は、術式が報告された初期と比較し、術式と医療の進歩に伴い改善しており、成人期まで生存する患者数は増加している[1)]。2015 年には、Fontan 手術を必要とする「単心室循環症候群」について、難病医療法に基づき医療費助成の対象となる「指定難病」に指定されている。国内の Fontan 手術の年間施行件数は、日本胸部外科学会の学術調査によると、2012～2017 年は 370～450 件[2,3,4,5,6,7)]であり、日本循環器学会による実態調査〔2021 年度循環器疾患診療実態調査報告書 JROAD（The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases）[8)]〕によると、2017～2021 年度実施報告分は 349～417 件であった。

Fontan 手術が施行される患者の年齢は、国外の報告[9)]によると、登録された 68 施設の 2,747 例中 1,918 例（70%）が 2～4 歳、468 例（17%）が 4 歳以上であり、中央値は 3 歳であった。国内では、Fontan 手術後の 49 例を対象とした後ろ向き研究[10)]で 4.5±3.7 歳、Fontan 手術を受けた連続 16 例に対する検討[11)]で平均 4.2 歳、Fontan 手術後の 106 名を対象とした後ろ向き研究[12)]では、6.5±4.8 歳とされており、Fontan 手術の施行年齢は「平均 3～4 歳くらい」とする総説論文[13)]がある。

Fontan 手術後の血栓性合併症は、Fontan 手術後の機能性単心室症患者にとって重大な合併症であり、主に上下大静脈、右房、大静脈肺動脈吻合（以下、TCPC）連結路、肺動脈及び体動脈に発生するとされる[14)]。血栓性合併症のリスクは、Fontan 手術後 6 ヵ月以内や 1 年以内に高く、Fontan 手術後の早期（例：術後の止血が確認できた時点で投与開始）から抗凝固療法及び抗血小板療法のいずれか又は両方が開始される。ただし、血栓性合併症のリスクは、術後 2.5 年間において低下するものの、その後も継続する[15,16)]。したがって、小児期に Fontan 手術を受けた患者では、長期の血栓予防が必要となる。

現在のところ、Fontan 手術後の予防的抗血栓療法における最適な種類又は投与期間に関して、コンセンサスはなく、小児で推奨されている治療の多くは成人の血栓予防に通常用いられている抗血栓療法の小児への外挿に基づいている。

Fontan 手術後の患者における抗血栓療法には、国内外のガイドライン[17,18,19,20)]においてワルファリン及びアスピリン（以下、ASA）の使用が推奨されている。このうち、日本循環器学会等

の「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）」[20]では、Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防を目的とした ASA 又はワルファリンの投与が以下のとおり推奨されている。

- 血栓症の危険因子を有するフォンタン手術後に対するワルファリン投与（推奨クラスⅡa、エビデンスレベル B）
- フォンタン手術後全例に対するワルファリン投与（推奨クラスⅡb、エビデンスレベル B）
- フォンタン手術後全例に対する ASA 投与（推奨クラスⅡa、エビデンスレベル B）

国内で、Fontan 術後の患者に限らず、小児の血栓塞栓症の治療および予防に対して保険適用上、使用可能な薬剤はワルファリン（日局ワルファリンカリウム錠、ワルファリン顆粒）のみである。ワルファリンは、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）による凝固系のモニタリングが必要であり、薬物及び食物との相互作用による制限は、患者とその保護者にとっては負担となる。また、実臨床では、ガイドラインの推奨に基づき、ワルファリンのみならず ASA も広く使用されていると考えられる。しかし、ASA が承認されている小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみである。

これらのことから、既存の治療薬の問題点を克服した簡便で、かつ確かな有効性と許容できる安全性を有する治療薬に対する医療ニーズは未だに高く、「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」（以下、小児 CHD）に対するリバーロキサバンの開発には意義があると考えられた。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5- 4 に示す。

1.5.3.1 非臨床試験

参照項目：2.4.1

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）における申請区分は、「新効能医薬品」及び「新用量医薬品」である。当該申請区分に係る、薬理作用に関する試験（効力を裏付ける試験）及び非臨床薬物動態試験に関する資料については、イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg の初回承認時に提出済みであり、薬理学的及び薬物動態学的プロファイルは既に明らかにされている。

1.5.3.2 臨床試験

リバーロキサバンの小児開発においては、「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、小児 VTE-T 適応）に関するプログラム（以下、小児 VTE-T プログラム）が先行して実施された。小児 VTE-T プログラムについて、米国において、Janssen Research & Development 社（以下、JRD 社）が米国食品医薬品局（以下、FDA）からの[redacted]の発出を求めるため、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]を FDA に提出した（[redacted] の最終版は 20[redacted] 年 [redacted] 月に提出）。その際に、FDA より「[redacted]、若しくは [redacted]、[redacted]に対する開発を追加的に実施すること」という要望が示された。この FDA の要望を受

けて、JRD 社は、Fontan 手術施行後の先天性心疾患患者に関して、FDA との協議に基づいた計画による開発に着手した。20[redacted]年[redacted]月に FDA は[redacted]を発出している。

国内においても、当該適応症の高い医療ニーズは認識されており、例えば、小児 VTE-T 適応についての独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）との対面助言〔[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号：[redacted]、相談日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〕において、総合機構より「[redacted]に関しても開発することを検討する必要があるものと考える」との助言を得ている。

その後、Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓予防の高い医療ニーズを踏まえ、総合機構との対面助言〔[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号：[redacted]、相談日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〕を実施し、国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE 試験、試験 18226）に日本も参加した。

Fontan 手術後の 2 歳以上の小児 CHD 患者を対象にリバーロキサバンによる血栓予防効果を評価するための、国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）を主たる試験とした小児開発プログラムは、以下を目的として設計された。

1. Fontan 手術後の小児 CHD 患者でのリバーロキサバンの曝露量が、下肢整形外科大手術施行後の成人患者への 10mg 1 日 1 回投与時（VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの確立された用法・用量）の曝露量と同程度になるように、体重で調整した用法・用量を設定すること。

2. 主たる試験である試験 18226 において、体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与した場合（成人における 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量）の安全性及び有効性を、ASA（約 5mg/kg）と比較評価すること。

1.5.3.2.1 第Ⅰ相試験／臨床薬理試験

参照項目：2.7.1
2.7.2

今回の承認申請に際して、新たに提出する第Ⅰ相試験成績はない。

一方、試験 18226 での用法・用量は、生理学的薬物速度論（以下、PBPK）モデルによる推定に基づいて設定された。Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対する PBPK モデルは、既に構築されている小児 VTE 患者に対する PBPK モデルを基に、Fontan 手術後の小児集団の病態生理学的な因子を反映させたものである。また、試験 18226 で用いた用法・用量の妥当性の確認として、薬物動態（以下、PK）及び薬力学（以下、PD）について、成人の参照集団（下肢整形外科領域の VTE 発症抑制に関する国外第Ⅱ相試験）と比較した。

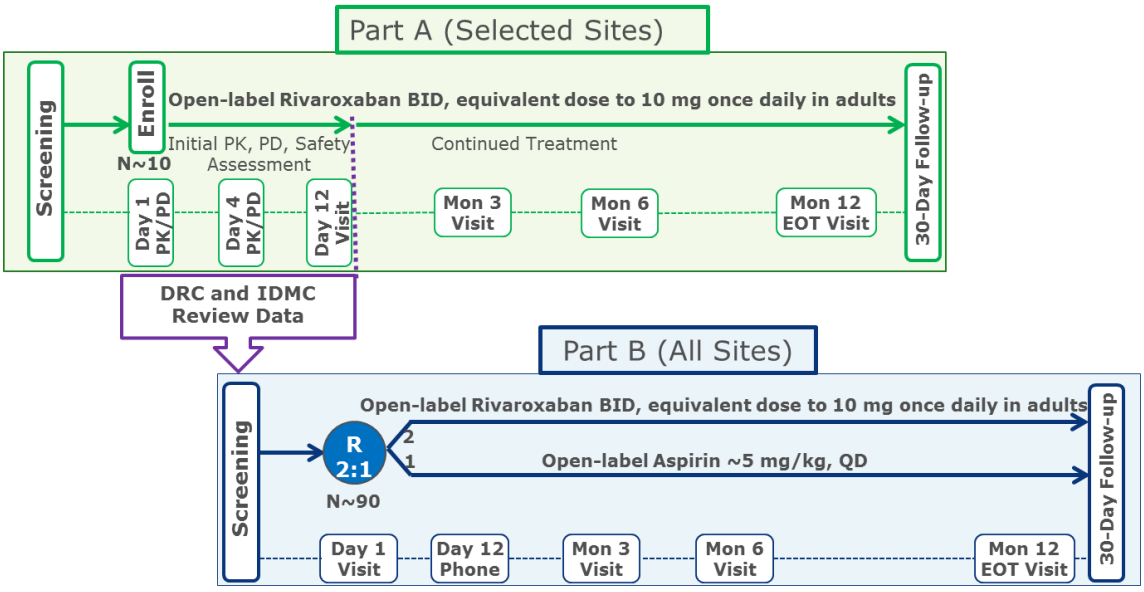
なお、イグザレルトドライシロップ小児用はイグザレルト錠 10mg 及び 15mg との生物学的同等性（BE）が示されている。また、イグザレルト錠 2.5mg とイグザレルト錠 10mg の BE についても、溶出試験により確認されている。

1.5.3.2.2 Fontan 手術後の機能的単心室症を有する先天性心疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE 試験、試験 18226）

参照項目：2.5.4
2.5.5
2.5.6
2.7.3
2.7.4
2.7.6.1～2.7.6.5

試験 18226 は、Fontan 手術後（術後 4 ヵ月以内）の機能的単心室症を有する先天性心疾患患者（年齢 2～8 歳）を対象として、リバーロキサバンによる血栓塞栓症予防を検討する多施設共同、前向き、非盲検試験である。同試験は、2 つのパートで構成され、パート A はリバーロキサバンの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び忍容性を検討した非盲検、非対照試験、パート B は被験者をリバーロキサバン群と ASA 群のいずれかに 2：1 で無作為に割付け、リバーロキサバン投与による血栓予防の安全性及び有効性を ASA と比較する非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験として実施された（図 1.5- 2）。

図 1.5- 2　試験デザイン（試験 18226）



BID=twice daily, DRC= Data Review Committee, EOT=end of treatment; IDMC=Independent Data Monitoring Committee, Mon=month; PD= pharmacodynamics, PK= pharmacokinetic(s); QD=once daily; R=randomization.
Note: An internal DRC assessed by Day 12 the PK, PD, and the safety data from each subject, prior to the continuing subject in the study to complete the planned 12 months of open-label rivaroxaban therapy.
Enrollment in Part A ended, and enrollment in Part B was started, once the cumulative data from all subjects in the Initial PK, PD, and Safety Assessment Period of Part A were deemed acceptable by the IDMC.
Subjects from Japan in Part B had treatment visits at approximately 12 days (+7 days, Visit 2a/Day 12) and 30 days (±7 days; Visit 2b/Day 30) after the first dose to obtain safety and efficacy information after the start of study drug.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Figure 1, Appendix 16.1.1/Amendment INT-2/JPN-2/Section 9.1.3.2

リバーロキサバンは、国外において成人の下肢整形外科領域の国外第Ⅱ相試験[21,22,23,24]、国際共同第Ⅲ相試験（2.7.6.2～2.7.6.4）で VTE 発症抑制のための用法・用量として確立され、日本

人被験者も参加した内科領域の国際共同第Ⅲ相試験（2.7.6.5）においても効果を支持する成績が得られている 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した投与量で、1 日 2 回投与され（表 1.5- 2）、ASA は約 5mg/kg 1 日 1 回投与とされた。各パートにおいて被験者は 12 ヵ月間の治験薬投与を受けた。リバーロキサバンは、ドライシロップを 1mg/mL に懸濁した上で投与された。

表 1.5- 2　試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量

体重（kg）		1 回あたり投与量（mg）[a]	1 日用量（mg）
最小	最大	1 日 2 回投与	
7	＜8	1.1	2.2
8	＜10	1.6	3.2
10	＜12	1.7	3.4
12	＜20	2.0	4.0
20	＜30	2.5	5.0

a：リバーロキサバンドライシロップは水で懸濁して調製した（1mg/mL）
Source: R-13703/Table 1

試験 18226 には、日本を含む 10 ヵ国 36 施設より合計 112 例の被験者が組入れられた〔パート A：12 例、パート B：100 例（リバーロキサバン群 66 例、ASA 群 34 例）〕。安全性の主要評価項目は「重大な出血事象」〔国際血栓止血学会（ISTH）分類〕、副次評価項目は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」及び「軽微な出血事象」、有効性の主要評価項目はすべての血栓性イベント〔静脈性又は動脈性を問わない、症候性又は無症候性の血栓性イベントと定義し、定期検査又は臨床画像検査で認められる新たな血栓像の出現と、血栓との強い関連が明らかなイベント（脳卒中、肺塞栓症など）の発現が含まれた〕とされた。安全性及び有効性（血栓性）イベントは、中央独立判定委員会（CIAC）での評価を受けた。

安全性主要評価項目である「重大な出血事象」は、パート B では、リバーロキサバン群で 1 例（パート B の 1.6%、「輸血を要する鼻出血」）のみに認められた（この 1 例は日本人症例）。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はリバーロキサバン群の 6.3%（4/64 例）、ASA 群の 8.8%（3/34 例）に認められ、「軽微な出血事象」はリバーロキサバン群の 21 例（32.8%）、ASA 群の 12 例（35.3%）に認められた。パート A でリバーロキサバン投与を受けた被験者の 12 例において、「重大な出血事象」の発現はなく、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 1 例（8.3%）、「軽微な出血」が 3 例（25.0%）に認められた〔安全性解析対象集団（以下、SAF）〕。

治験薬投与下の有害事象（以下、TEAE）は、パート B ではリバーロキサバン群の 85.9%（55/64 例）及び ASA 群の 85.3%（29/34 例）、重篤な TEAE はリバーロキサバンの 28.1%（18 例）及び ASA 群の 23.5%（8 例）に認められた。TEAE の発現割合は、胸水がリバーロキサバン群で ASA 群よりも多かったこと〔18.8%（12 例）及び 5.9%（2 例）〕を除き、両群間で均衡していた。パート A でリバーロキサバン投与を受けた被験者の 91.7%（11/12 例）及び 50.0%（6/12 例）に認められた（SAF）。

日本人集団のパート B では、TEAE はリバーロキサバン群（8 例）及び ASA 群（1 例）の全例に認められた。重篤な TEAE は、リバーロキサバン群の 1 例（12.5%）に認められた。器官別大分類では「感染症および寄生虫症」の発現割合が高く、パート B のリバーロキサバン群（8 例）及

びASA群（1例）の全例に認められた。発現割合が最も高かったTEAEは上咽頭炎〔リバーロキサバン群87.5%（7例）、ASA群100.0%（1例）〕であった。治験薬と関連のあるTEAEは、パートBのリバーロキサバン群の50.0%（4例）に認められた。2例以上に認められた治験薬と関連のあるTEAEは、皮下血腫〔25.0%（2例）〕であった。重篤なTEAEは、パートBのリバーロキサバン群の1例（12.5%）に認められた出血性ショックであり、この被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。

有効性主要評価項目に関して、パートBにおいて、リバーロキサバン群で肺塞栓症が1例（1.6%）、ASA群で血栓性イベントが3例（8.8%）に認められた。ASA群3例の内訳は、静脈血栓性のイベントが2例、虚血性脳卒中が1例であった。パートAでは、リバーロキサバン投与を受けた被験者の12例中1例（8.3%）で静脈血栓性のイベントが認められた〔最大の解析対象集団（以下、FAS）〕。パートA及びB全体でみた血栓性イベントの発現割合は、リバーロキサバン群で2.6%（2/76例）、ASA群で8.8%（3/34例）であった。日本人集団では、いずれの投与群においても血栓性イベントの発現は認められなかった。

1.5.3.2.3 UNIVERSE試験（試験18226）におけるPK/PDの評価

参照項目：2.5.3
2.7.2.1.1.3
2.7.2.2.1

パートA及びBにおいてリバーロキサバンの血漿中薬物濃度が得られた76例（パートA：12例）を母集団PK解析の対象とした。小児患者に体重で調整した1日用量のリバーロキサバンを分2（1日2回）で反復経口投与したときの曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$及び$C_{trough,ss}$〕について、成人の股関節全置換術（以下、THR）施行患者（試験11527）[24]にリバーロキサバン10mgを1日1回反復投与したときの母集団PKモデルに基づく各PKパラメータの95%予測区間と比較した。更に、試験18226で観察された体重と類似した体重を有する小児VTE患者〔EINSTEIN-Jr Phase Ⅲ試験（試験14372）〕に試験18226で使用した用法・用量でリバーロキバンを投与したときの母集団PKモデルに基づく曝露量のシミュレーション結果（解析18376）とも比較した。

これらの比較において、試験18226で得られた曝露量は、成人のTHR施行患者（試験11527）へのリバーロキサバン10mg 1日1回反復投与時、及び小児VTE患者に対する試験18226の検討用法・用量でのリバーロキバン投与時に推定される曝露量と同程度であった。また、日本人小児患者における各PKパラメータの個別値は、同程度の体重を有する非日本人患者におけるPKパラメータの分布と広い範囲で重複が認められた。

一方、試験18226では、年齢9～18歳の小児CHD患者は対象に含まれておらず、これらの患者に対して、申請用法・用量でのリバーロキサバン投与（体重30～50kg未満の場合は7.5mg、体重50kg以上の場合は10mgのリバーロキサバンをそれぞれ1日1回投与）の臨床的有効性及び安全性のデータは得られていない。また、比較的体重の小さい患者の曝露量が成人のTHR施行患者及び試験14372の母集団PKモデルにより予測した曝露量に比べてわずかに大きい値を示すことも認められた。

しかしながら、年齢9～18歳の患者については、小児VTE-Tプログラム（対象は18歳未満の小児VTE患者）及び試験18226で得られたPKデータを統合したモデルを用いたシミュレーションにより、成人での10mg 1日1回投与時の曝露量と同程度の曝露量（参照範囲内）が得られることが予測されている。また、年齢層によらないこととして、小児VTE-Tプログラムの第Ⅲ相国際共同試験（試験14372、対象：生後～18歳未満）では、今回の申請用量の1.5～2倍量に相当する用量（成人の日本人15mg 1日1回、非日本人20mg 1日1回に相当）での安全性が確認され

ており、更に年齢層による安全性プロファイルの違いも認められておらず（CTD-小児 VTE-T 2.7.4.5.1）、年齢層 9～18 歳未満の小児 CHD 患者に対して本申請用法・用量のリバーロキサバンを投与した場合であっても同様の安全性が期待できると考えられる。試験 18226 の検討用法・用量が、国外では成人の VTE 発症抑制に関して確立された 10mg 1 日 1 回投与に基づいて設定されたことを踏まえると、小児 CHD 患者における血栓・塞栓形成の抑制においても、国外での成人の VTE 発症抑制と同様のベネフィットとリスクのバランスが期待される。

1.5.4 特徴及び有用性

参照項目：2.5.6
2.7.6.1.3

Fontan 手術後の先天性心疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）を含む開発プログラムにおいて、リバーロキサバンの特徴を示す以下の成績が得られた。

- Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対して、国外では下肢整形外科大手術施行患者等の成人患者に対する予防的抗血栓療法において確立された 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が達成できる用法・用量でリバーロキサバンを投与した結果、国内外のガイドラインで推奨されている ASA と比較して、以下のように、良好なベネフィットとリスクのバランスが示された。
  - 試験 18226 において、リバーロキサバン投与の忍容性は良好であった。
  - 試験 18226 において、非重要部位における「重大な出血」は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）にのみ認められ、ASA 群ではみられなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」及び「軽微な出血」の発現割合は、パート B の ASA 群とリバーロキサバン群で同程度であった。
  - 試験 18226 のパート B において、リバーロキサバンを 1 日 2 回投与（成人における 10mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量）された被験者での血栓性イベントの発現割合は、ASA（約 5mg/kg）を投与された被験者よりも数値的に低かった。
- 小児用ドライシロップは、小児 CHD 患者に対する抗血栓療法において、錠剤の粉砕又は割錠といった行為を必要とせず、正確な経口投与が可能である。
- リバーロキサバンは、投与にあたって血液凝固モニタリングが不要で、薬物や食物との相互作用も標準治療のひとつであるワルファリンより少ない。小児の成長に必要な食事に対する制限が生じないことは重要と考えられる。

なお、体重によらず使用可能なドライシロップに加え、体重 20kg 以上 50kg 未満の患者においてはフィルムコーティング錠 2.5mg を、体重 50kg 以上の患者においてはフィルムコーティング錠、細粒分包及び口腔内崩壊錠の各 10mg を本適応症での使用を可能とすることを想定している。その場合においても、製剤間で生物学的同等性が示されていることから、定常状態時の AUC に差はないと考える。これらの製剤を学童世代の小児に提供することにより、簡便な投与による長期の抗血栓療法が可能となる。

1.5.5 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

国外では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）の成績に基づき、「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓予防」に係る効能・効果について、米国において、2021 年 6 月に承認申請が行われ、同年 12 月に承認されている。

国内においては、上述の臨床試験で構成する臨床データパッケージ（2.5.1、2.7.3.1.1 及び 2.7.4.1.1）により、「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」に対するリバーロキサバンの有用性が確認されたものと判断し、以下に示す申請区分による、効能・効果及び用法・用量を追加するための一変申請を行うこととした（表 1.5- 3）。

また、今回の一変申請において、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg に同梱する投与ピペットは、図 1.5- 3 のように変更する。

表 1.5- 3　承認申請効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品		
一般名	リバーロキサバン（JAN）		
申請品目	イグザレルト錠 10mg、イグザレルト細粒分包 10mg、イグザレルト OD 錠 10mg	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	イグザレルト錠 2.5mg
効能又は効果[a]	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 ○　Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	○　静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ○　Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	成人 ○　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 小児 ○　Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

用法及び用量[a]	＜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。 ＜Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制＞ 通常、体重 50kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。	＜静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞ 通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。[b] ＜Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制＞ 通常、体重 7kg 以上 30kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回経口投与する。体重 30kg 以上 50kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 7.5 mgを、体重 50kg 以上の小児には 10 mgを 1 日 1 回経口投与する。1 日 1 回及び 2 回投与においては、それぞれ約 24 時間及び約 12 時間おきに投与する。[c]	＜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＞ 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。 ＜Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制＞ 通常、体重 20kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 2.5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

下線部：医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における追加箇所。

[a] 最終的な「効能又は効果」及び「用法及び用量」はイグザレルト 6 品目の添付文書案を参照のこと（1.8）。

[b] 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制に関わる承認製剤及び投与量を、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 1.5- 4 に示す。

[c] Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制に関わる申請製剤と投与量を、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 1.5- 5 に示す。

表 1.5- 4　小児 VTE-T における承認製剤及び投与量表

体重	FC 錠、細粒分包及び OD 錠の 1 回量	ドライシロップ小児用の 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 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			15mg

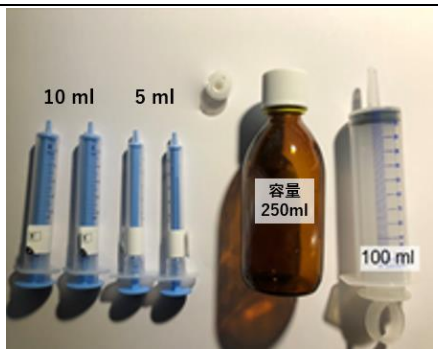
FC 錠：フィルムコーティング錠（イグザレルト錠）、OD 錠：口腔内崩壊錠（イグザレルト OD 錠）
「用法及び用量」における 1 回量は 15mg であるが、併用薬剤に応じて 1 回量 10mg を投与する場合があることから、イグザレルト錠 10mg、同細粒分包 10mg 及び同 OD 錠 10mg も承認されている。

表 1.5- 5　小児 CHD における申請製剤及び投与量

体重	FC 錠、細粒分包及び OD 錠の 1 回量		ドライシロップ小児用の 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 1 回	1 日 2 回	
7kg 以上 8kg 未満				1.1mg	2.2mg
8kg 以上 10kg 未満				1.6mg	3.2mg
10kg 以上 12kg 未満				1.7mg	3.4mg
12kg 以上 20kg 未満				2.0mg	4.0mg
20kg 以上 30kg 未満		2.5mg[a)]		2.5mg	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg[a)]		7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg[b)]		10mg		10mg

FC 錠：フィルムコーティング錠（イグザレルト錠）、OD 錠：口腔内崩壊錠（イグザレルト OD 錠）
a) 体重 20kg 以上 30kg 未満及び体重 30kg 以上 50kg 未満の患者には、イグザレルト錠 2.5mg を使用可能とする。
b) 体重 50kg 以上の患者には、イグザレルト錠 10mg、同細粒分包 10mg、同 OD 錠 10mg を使用可能とする。

図 1.5- 3「Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」が承認された場合のイグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg及び 103.4mg の同梱品の変更

製品	51.7 mg品	103.4mg 品
現在の包装		
CHD 効能追加承認後	2.5mL 及び 5mL ピペットを追加した 	変更なし [a)] 
投与対象 [b)]	小児 VTE 患者 1mL ピペット：体重 4kg 未満 5mL ピペット：体重 4kg 以上 30kg 未満 小児 CHD 患者 2.5mL ピペット：体重 7kg 以上 8kg 未満（投与液量 1.1mL、以下同様）、10kg 以上 12kg 未満（1.7mL）、20kg 以上 30kg 未満（2.5mL） 5mL ピペット：体重 8kg 以上 10kg 未満（1.6mL）、12kg 以上 20kg 未満（2.0mL）	小児 VTE 患者 5mL ピペット：体重 4kg 以上 30kg 未満 10mL ピペット：体重 12kg 以上 小児 CHD 患者 5mL ピペット：体重 8kg 以上 10kg 未満（1.6mL）、12kg 以上 20kg 未満（2.0mL） 10mL ピペット：体重 30kg 以上（7.5mL 及び 10mL）

下線部：今回の製品構成における変更箇所
VTE：静脈血栓塞栓症、CHD：Fontan 手術後の先天性心疾患
a)：同梱品の種類・数量は変更なし。ただし、飲料水計量器具の変更を予定している。
b)：投与液量は CHD についてのみ表示。

図 1.5- 4　リバーロキサバンの開発の経緯

試験		実施	[redacted]
項目			
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外	
安定性	原薬		
	製剤		
臨床成績	第III相	国際共同	

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

1.5.6 参考文献

1) Iyengar AJ et al., Intern Med J 2014:44:148-155

2) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014:62:734-764

3) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015:63:670-701

4) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016:64:665-697

5) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018:66:581-615

6) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019:67:377-411

7) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020:68:414-449

8) 日本循環器学会、2021 年度循環器疾患診療実態調査報告書 JROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases)

9) Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452

10) 田中 裕治、 Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:229-237

11) 宇野吉雅ら、日本小児循環器学会雑誌 2010:26:49-53

12) 坂本一郎ら、日本小児循環器学会雑誌 2015:31:S1:125

13) 坂本 貴彦、Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31: 39-51

14) 越後茂之ら、先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2012 年改訂版)

15) Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651

16) McCrindle BW et al., J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353

17) Giglia TM et al., Circulation 2013:128:2622-2703

18) Rychik J et al., Circulation 2019:140:e234–e284

19) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-801S

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

21) Eriksson BI et al., Thromb Res 2007:120:685–693

22) Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121–128

23) Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486

24) Eriksson BI et al., Circulation 2006:114:2374-2381

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

外国では米国にて、国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）の成績に基づき「Fontan 手術後の 2 歳以上の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防」に係る効能・効果について、2021 年 6 月に承認申請が行われ、同年 12 月に承認された。

欧州連合（EU）では、小児 CHD に係る開発は欧州医薬品庁（EMA）と合意した[redacted]に含まれなかったことから、EU の小児規制である Article 46 に従って、試験 18226 の治験総括報告書を EMA に提出し、2022 年 1 月に欧州製品概要（SmPC）に試験 18226 の有効性及び安全性の成績を追記するための変更申請（type II variation）を行い、同年 6 月に承認されている。小児 CHD の効能追加を意図するものではない。なお、[redacted]では米国と同様の効能・効果について、20[redacted]年[redacted]月に承認申請が行われている。

外国で承認されている効能・効果は、表 1.6.1- 1 に示す。

表 1.6.1- 1　リバーロキサバンの承認効能・効果、承認製剤及び承認国数表（2022 年 11 月時点）

効能・効果	承認製剤	承認国数
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制[d]	錠剤 2.5mg	欧州連合等、80 ヵ国以上[a]
冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制[e]	錠剤 2.5mg	欧州連合及び米国等、90 ヵ国以上[b]
非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	錠剤 15mg 及び 20mg[f]	欧州連合及び米国等、120 ヵ国以上[b]
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制	錠剤 15mg 及び 20mg	欧州連合及び米国等、130 ヵ国以上[b]
下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	錠剤 10mg	欧州連合及び米国等、120 ヵ国以上[b]
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制（6 ヵ月間以上の抗凝固療法終了後）	錠剤 10mg	欧州連合及び米国等、50 ヵ国以上[a]
静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）	錠剤 15mg 及び 20mg シロップ剤 1mg/mL	欧州連合及び米国等、30 ヵ国以上[c]
Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防	錠剤 10mg シロップ剤 1mg/mL	米国

a 英国、ドイツ、フランスを含む

b 英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む

c 英国、ドイツ、フランス、カナダを含む

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

e 欧州連合における承認効能・効果はアセチルサリチル酸（ASA）との併用投与による「虚血性イベントのリスクが高い成人冠動脈疾患（CAD）患者又は成人症候性末梢動脈疾患（PAD）患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」である。米国における承認効能・効果は、「成人 CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減」及び「成人 PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントの発現リスクの低減」である。

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

1.6.2 主たる使用国での添付文書

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

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 1 mg/mL granules for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

The granules contain 19.7 mg rivaroxaban per gram.
Each bottle contains 51.7 mg rivaroxaban or 103.4 mg rivaroxaban.
Following reconstitution the oral suspension contains 1 mg rivaroxaban per mL.

Excipient with known effect
Each mL of the reconstituted oral suspension contains 1.8 mg sodium benzoate (E 211), see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Granules for oral suspension
White granules

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence in term neonates, infants and toddlers, children, and adolescents aged less than 18 years after at least 5 days of initial parenteral anticoagulation treatment.

4.2 Posology and method of administration

Posology
The dose and frequency of administration are determined based on body weight (see Table 1).

Table 1: Recommended dose for Xarelto in paediatric patients from full-term neonates (following at least 10 days of oral feeding and weighing at least 2.6 kg) to children less than 18 years of age

Bodyweight [kg]		**Regimen Dose rivaroxaban**			**Total daily dose**	**Suitable blue syringe**
		(1 mg rivaroxaban corresponds to 1 mL of the suspension)				
Min	**Max**	**once a day**	**2 times a day**	**3 times a day**		
2.6	< 3			0.8 mg	2.4 mg	1 mL
3	< 4			0.9 mg	2.7 mg	1 mL
4	< 5			1.4 mg	4.2 mg	5 mL
5	< 7			1.6 mg	4.8 mg	5 mL
7	< 8			1.8 mg	5.4 mg	5 mL
8	< 9			2.4 mg	7.2 mg	5 mL
9	< 10			2.8 mg	8.4 mg	5 mL
10	< 12			3.0 mg	9.0 mg	5 mL
12	< 30		5 mg		10 mg	5 mL or 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

The weight of the child should be monitored and the dose reviewed regularly, especially for children below 12 kg. This is to ensure that a therapeutic dose is maintained. Dose adjustments should be made based on changes in body weight only.

Frequency of dosing:

- *For a once a day regimen*
  The doses should be taken approximately 24 hours apart.
- *For a two times a day regimen*
  The doses should be taken approximately 12 hours apart.
- *For a three times a day regimen*
  The doses should be taken approximately 8 hours apart.

For patients with body weight of at least 2.6 kg to less than 30 kg only the oral suspension should be used. Do not split Xarelto tablets or use Xarelto tablets of lower strength in an attempt to provide doses for children with body weight below 30 kg.
For patients with body weight of at least 30 kg, Xarelto oral suspension or tablets of 15 mg or 20 mg strength can be administered once a day.

Xarelto oral suspension is provided with either 1 mL or 5 mL and 10 mL blue syringes (oral dosing syringe) with their adapter. To ensure accurate dosing it is recommended to use the blue syringes as follows (see Table 1):

- 1 mL blue syringe (with 0.1 mL graduations) must be used in patients weighing less than 4 kg
- 5 mL blue syringe (with 0.2 mL graduations) may be used in patients weighing 4 kg up to less than 30 kg
- 10 mL blue syringe (with 0.5 mL graduations) is only recommended for use in patients weighing 12 kg or more

For patients weighing 12 kg up to less than 30 kg, either 5 mL or 10 mL blue syringes can be used.
It is recommended that the healthcare professional advises the patient or caregiver which blue syringe to use to ensure that the correct volume is administered.
Instructions for Use booklet is provided with the medicinal product.

Initiation of treatment

- *Paediatric patients from term neonates to less than 6 months*
  Treatment for paediatric patients from term neonates to less than 6 months of age, who at birth had at least 37 weeks of gestation, weigh at least 2.6 kg, and have had at least 10 days of oral feeding should be initiated following at least 5 days of initial parenteral anticoagulation

treatment (see sections 4.4 and 5.1). Xarelto is dosed based on body weight using the oral suspension formulation (see Table 1).

- *Paediatric patients from 6 months of age to less than 18 years*
  Treatment for paediatric patients from 6 months to less than 18 years of age should be initiated following at least 5 days of initial parenteral anticoagulation treatment (see section 5.1). Xarelto is dosed based on body weight (see Table 1).

Duration of treatment

- *All children, except those aged less than 2 years with catheter-related thrombosis*
  Therapy should be continued for at least 3 months. Treatment can be extended up to 12 months when clinically necessary. There is no data available in children to support a dose reduction after 6 months treatment. The benefit-risk of continued therapy after 3 months should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential bleeding risk.

- *Children aged less than 2 years with catheter-related thrombosis*
  Therapy should be continued for at least 1 month. Treatment can be extended up to 3 months when clinically necessary. The benefit-risk of continued therapy after 1 month should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential bleeding risk.

Missed doses

- *Once a day regimen*
  If taken once a day, a missed dose should be taken as soon as possible after it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed. The patient should not take two doses to make up for a missed dose.

- *Two times a day regimen*
  If taken twice a day, a missed morning dose should be taken immediately when it is noticed, and it may be taken together with the evening dose. A missed evening dose can only be taken during the same evening, the patient should not take two doses the next morning.

- *Three times a day regimen*
  If taken three times a day, the three times daily administration schedule with approximately 8-hour intervals should simply be resumed at the next scheduled dose without compensating for the missed dose.

On the following day, the child should continue with the regular once, twice or three times daily regimen.

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

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants
Discontinue Xarelto and give the first dose of parenteral anticoagulant at the time that the next Xarelto dose would be taken.

Converting from Vitamin K antagonists (VKA) to Xarelto
VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the International Normalised Ratio (INR) is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Xarelto, INR values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.
Children who convert from Xarelto to VKA need to continue Xarelto for 48 hours after the first dose of VKA. After 2 days of co-administration an INR should be obtained prior to the next scheduled dose of Xarelto. Co-administration of Xarelto and VKA is advised to continue until the INR is ≥ 2.0. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably 24 hours after the last dose (see above and section 4.5).

Special populations
Renal impairment

- Children 1 year or older with mild renal impairment (glomerular filtration rate 50 - 80 mL/min/1.73 m^2): no dose adjustment is required, based on data in adults and limited data in paediatric patients (see section 5.2).
- Children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m^2): Xarelto is not recommended as no clinical data is available (see section 4.4).
- Children below 1 year: the renal function should only be determined using serum creatinine. Xarelto is not recommended in children younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile (see Table 2), as no data are available (see section 4.4).

Table 2: Reference values of serum creatinine in children younger than 1 year of age (Boer et al, 2010)

Age	**97.5th percentile of creatinine (µmol/L)**	**97.5th percentile of creatinine (mg/dL)**
Day 1	81	0.92
Day 2	69	0.78
Day 3	62	0.70
Day 4	58	0.66
Day 5	55	0.62
Day 6	53	0.60
Day 7	51	0.58
Week 2	46	0.52
Week 3	41	0.46
Week 4	37	0.42
Month 2	33	0.37
Month 3	30	0.34
Month 4–6	30	0.34
Month 7–9	30	0.34
Month 10–12	32	0.36

Hepatic impairment
No clinical data is available in children with hepatic impairment.
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3 and 5.2).

Body weight
For children the dose is determined based on body weight (see Posology above).

Gender
No dose adjustment (see section 5.2)

Paediatric population
The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to < 18 years have not been established in indications other than treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence. No or insufficient data are available for other indications (see also section 5.1). Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age in indications other than the treatment of VTE and prevention of VTE recurrence.

Method of administration
Xarelto is for oral use.
The oral suspension should be taken with feeding or with food (see section 5.2).

For details on preparation and administration of the oral suspension see section 6.6.
The oral suspension may be given through a nasogastric or gastric feeding tube (see sections 5.2 and 6.6).

Each dose should be immediately followed by the intake of one typical serving of liquid. This typical serving may include liquid volume used for feeding.
In case the patient immediately spits up the dose or vomits within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the patient vomits more than 30 minutes after the dose, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled.

If the oral suspension is not immediately available, when doses of 15 mg or 20 mg rivaroxaban are prescribed, these could be provided by crushing the 15 mg or 20 mg tablet and mixing it with water or apple puree immediately prior to use and administering it orally (see sections 5.2 and 6.6).

4.3 Contraindications

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

Active clinically significant bleeding.

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

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

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

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

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

Dosing of rivaroxaban cannot be reliably determined in the following patient populations and was not studied. It is therefore not recommended in children less than 6 months of age who:

- at birth had less than 37 weeks of gestation, or
- have a body weight of less than 2.6 kg, or
- had less than 10 days of oral feeding.

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

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

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at an increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

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

There is limited data in children with cerebral vein and sinus thrombosis who have a CNS infection (see section 5.1). The risk of bleeding should be carefully evaluated before and during therapy with rivaroxaban.

Renal impairment
Xarelto is not recommended in children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m^2), as no clinical data is available.
Xarelto is not recommended in children younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile, as no clinical data are available.

Interaction with other medicinal products
No clinical data is available in children receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp.
Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

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

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

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

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

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

Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting oral anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

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

Spinal/epidural anaesthesia or lumbar puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of rivaroxaban in these situations.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or lumbar puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low. However, the exact timing to reach a

sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known and should be weighed against the urgency of a diagnostic procedure.
No data is available on the timing of the placement or removal of neuraxial catheter in children while on Xarelto. In such cases, discontinue rivaroxaban and consider a short acting parenteral anticoagulant.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.
Xarelto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section 5.2).

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

Information about excipients
Xarelto granules for oral suspension contains 1.8 mg sodium benzoate (E 211) in each mL oral suspension. Sodium benzoate may increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in newborn infants (up to 4 weeks old). Increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (non-conjugated bilirubin deposits in the brain tissue).

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per millilitre, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The extent of interactions in the paediatric population is not known. The below mentioned interaction data was obtained in adults and the warnings in section 4.4 should be taken into account for the paediatric population.

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

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

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

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

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

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

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

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

Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.

No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

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

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen pivotal phase III studies (see Table 3).

Overall, 69,608 adult patients in nineteen phase III studies and 488 paediatric patients in two phase II and two phase III studies were exposed to rivaroxaban.

Table 3: Number of patients studied, total daily dose and maximum treatment duration in adult and paediatric phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of VTE in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in term neonates and children aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment	329	Body weight-adjusted dose to achieve a similar exposure as that observed in adults treated for DVT with 20 mg rivaroxaban once daily	12 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months
	3,256**	5 mg co-administered with ASA	42 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

** From the VOYAGER PAD study

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and ‘Description of selected adverse reactions’ below) (Table 4). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 4: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed adult and paediatric phase III studies

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

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.

** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied

*** A selective approach to adverse event collection was applied

\# From the VOYAGER PAD study

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto in adult and paediatric patients are summarised in Table 5 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

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

Table 5: All adverse reactions reported in adult patients in phase III clinical studies or through post-marketing use* and in two phase II and two phase III studies in paediatric patients

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

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

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

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

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

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

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

Paediatric patients
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence
The safety assessment in children and adolescents is based on the safety data from two phase II and one phase III open-label active controlled studies in paediatric patients aged birth to less than 18 years. The safety findings were generally similar between rivaroxaban and comparator in the various paediatric age groups. Overall, the safety profile in the 412 children and adolescents treated with rivaroxaban was similar to that observed in the adult population and consistent across age subgroups, although assessment is limited by the small number of patients.
In paediatric patients, headache (very common, 16.7%), fever (very common, 11.7%), epistaxis (very common, 11.2%), vomiting (very common, 10.7%), tachycardia (common, 1.5%), increase in bilirubin (common, 1.5%) and bilirubin conjugated increased (uncommon, 0.7%) were reported more frequently as compared to adults. Consistent with adult population, menorrhagia was observed in 6.6% (common) of female adolescents after menarche. Thrombocytopenia as observed in the post-marketing experience in adult population was common (4.6%) in paediatric clinical studies. The adverse drug reactions in paediatric patients were primarily mild to moderate in severity.

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

4.9 Overdose

In adults, rare cases of overdose up to 1,960 mg have been reported. In case of overdose, the patient should be observed carefully for bleeding complications or other adverse reactions (see section “Management of bleeding”). There is limited data available in children. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above in adults, however no data is available at supratherapeutic doses in children.
A specific reversal agent antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not established in children.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours in adults. The half-life in children estimated using population pharmacokinetic (popPK) modelling approaches is shorter (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in adults and in children receiving rivaroxaban (see section 5.1).

Protamine sulphate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in adults receiving rivaroxaban. There is no experience on the use of these agents in children receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

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

Pharmacodynamic effects
Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.
In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and PE and prevention of recurrence, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 17 to 32 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 s.
In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.
In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects (n=22), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to

reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section 4.9).
The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in routine clinical practice. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

Paediatric population
PT (neoplastin reagent), aPTT, and anti-Xa assay (with a calibrated quantitative test) display a close correlation to plasma concentrations in children. The correlation between anti-Xa to plasma concentrations is linear with a slope close to 1. Individual discrepancies with higher or lower anti-Xa values as compared to the corresponding plasma concentrations may occur. There is no need for routine monitoring of coagulation parameters during clinical treatment with rivaroxaban. However, if clinically indicated, rivaroxaban concentrations can be measured by calibrated quantitative anti-Factor Xa tests in mcg/L (see Table 8 in section 5.2 for ranges of observed rivaroxaban plasma concentrations in children). The lower limit of quantifications must be considered when the anti-Xa test is used to quantify plasma concentrations of rivaroxaban in children. No threshold for efficacy or safety events has been established.

Clinical efficacy and safety
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in paediatric patients
A total of 727 children with confirmed acute VTE, of whom 528 received rivaroxaban, were studied in 6 open-label, multicentre paediatric studies. Body weight-adjusted dosing in patients from birth to less than 18 years resulted in rivaroxaban exposure similar to that observed in adult DVT patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily as confirmed in the phase III study (see section 5.2).

The EINSTEIN Junior phase III study was a randomised, active-controlled, open-label multicentre clinical study in 500 paediatric patients (aged from birth to < 18 years) with confirmed acute VTE. There were 276 children aged 12 to < 18 years, 101 children aged 6 to < 12 years, 69 children aged 2 to < 6 years, and 54 children aged < 2 years.

Index VTE was classified as either central venous catheter-related VTE (CVC-VTE; 90/335 patients in the rivaroxaban group, 37/165 patients in the comparator group), cerebral vein and sinus thrombosis (CVST; 74/335 patients in the rivaroxaban group, 43/165 patients in the comparator group), and all others including DVT and PE (non-CVC-VTE; 171/335 patients in the rivaroxaban group, 85/165 patients in the comparator group). The most common presentation of index thrombosis in children aged 12 to < 18 years was non-CVC-VTE in 211 (76.4%); in children aged 6 to < 12 years and aged 2 to < 6 years was CVST in 48 (47.5%) and 35 (50.7%), respectively; and in children aged < 2 years was CVC-VTE in 37 (68.5%). There were no children < 6 months with CVST in the rivaroxaban group. 22 of the patients with CVST had a CNS infection (13 patients in the rivaroxaban group and 9 patients in comparator group).

VTE was provoked by persistent, transient, or both persistent and transient risk factors in 438 (87.6%) children.

Patients received initial treatment with therapeutic doses of UFH, LMWH, or fondaparinux for at least 5 days, and were randomised 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of rivaroxaban or comparator group (heparins, VKA) for a main study treatment period of 3 months (1 month for children < 2 years with CVC-VTE). At the end of the main study treatment period, the diagnostic imaging test, which was obtained at baseline, was repeated, if clinically feasible. The study treatment could be stopped at this point, or at the discretion of the Investigator continued for up to 12 months (for children < 2 years with CVC-VTE up to 3 months) in total.

The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE. The primary safety outcome was the composite of major bleeding and clinically relevant non-major bleeding (CRNMB). All efficacy and

safety outcomes were centrally adjudicated by an independent committee blinded for treatment allocation. The efficacy and safety results are shown in Tables 6 and 7 below.

Recurrent VTEs occurred in the rivaroxaban group in 4 of 335 patients and in the comparator group in 5 of 165 patients. The composite of major bleeding and CRNMB was reported in 10 of 329 patients (3%) treated with rivaroxaban and in 3 of 162 patients (1.9%) treated with comparator. Net clinical benefit (symptomatic recurrent VTE plus major bleeding events) was reported in the rivaroxaban group in 4 of 335 patients and in the comparator group in 7 of 165 patients. Normalisation of the thrombus burden on repeat imaging occurred in 128 of 335 patients with rivaroxaban treatment and in 43 of 165patients in the comparator group. These findings were generally similar among age groups. There were 119 (36.2%) children with any treatment-emergent bleeding in the rivaroxaban group and 45 (27.8%) children in the comparator group.

Table 6: Efficacy results at the end of the main treatment period

Event	**Rivaroxaban N=335***	**Comparator N=165***
Recurrent VTE (primary efficacy outcome)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + asymptomatic deterioration on repeat imaging	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + asymptomatic deterioration + no change on repeat imaging	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Normalisation on repeat imaging	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + major bleeding (net clinical benefit)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Fatal or non-fatal pulmonary embolism	1 (0.3%, 95% CI 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% – 3.1%)

* FAS = full analysis set, all children who were randomised

Table 7: Safety results at the end of the main treatment period

	Rivaroxaban N=329*	**Comparator N=162***
Composite: Major bleeding + CRNMB (primary safety outcome)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Major bleeding	0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Any treatment-emergent bleedings	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF = safety analysis set, all children who were randomised and received at least 1 dose of study medicinal product

The efficacy and safety profile of rivaroxaban was largely similar between the paediatric VTE population and the DVT/PE adult population, however, the proportion of subjects with any bleeding was higher in the paediatric VTE population as compared to the DVT/PE adult population.

Thromboprophylaxis in Paediatric Patients with Congenital Heart Disease after the Fontan Procedure
The efficacy and safety of rivaroxaban for thromboprophylaxis in 110 paediatric patients with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure within 4 months prior to enrolment was evaluated in a prospective, open-label, 2-part (part B active-controlled) study (UNIVERSE) where rivaroxaban was used for thromboprophylaxis for 12 months compared with acetylsalicylic acid in children 2 to 8 years of age with single ventricle physiology who had the Fontan procedure. Patients received either body weight-adjusted doses of rivaroxaban ([n=76], exposures to match that of 10 mg daily dose in adults) or acetylsalicylic acid ([n=34] approximately 5 mg/kg). The dosing studied in UNIVERSE for thromboprophylaxis was thus lower and cannot be derived from the approved paediatric dose for the treatment of VTE.
Few thromboembolic events were observed in the UNIVERSE study (rivaroxaban group (1 [1.6%]) vs acetylsalicylic acid group (3 [8.8%])) and the amount of bleeding events was similar between study arms with 5 (7.8%) clinically relevant bleedings (including 1 major) in the rivaroxaban group versus 3 (8.8%; none of which major) in the acetylsalicylic acid group.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The following information is based on the data obtained in adults.
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions.
Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When rivaroxaban 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability.
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions rivaroxaban 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.
Bioequivalence was demonstrated for the granules for oral suspension formulation compared to the marketed tablet at the 10 mg dose in fasted state as well as for the 20 mg dose in fed state.
Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.
Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.
Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube

followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

Paediatric population
Children received a rivaroxaban tablet or oral suspension during or closely after feeding or food intake and with a typical serving of liquid to ensure reliable dosing in children. As in adults, rivaroxaban is readily absorbed after oral administration as a tablet or granules for oral suspension formulation in children. No difference in the absorption rate nor in the extent of absorption between the tablet and granules for oral suspension formulation was observed. No PK data following intravenous administration to children is available so the absolute bioavailability of rivaroxaban in children is unknown. A decrease in the relative bioavailability for increasing doses (in mg/kg bodyweight) was found, suggesting absorption limitations for higher doses, even when taken together with food. Rivaroxaban oral suspension should be taken with feeding or with food (see section 4.2).

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

Paediatric population
No data on rivaroxaban plasma protein binding specific to children is available. No PK data following intravenous administration of rivaroxaban to children is available. V_{ss} estimated via population PK modelling in children (age range 0 to < 18 years) following oral administration of rivaroxaban is dependent on body weight and can be described with an allometric function, with an average of 113 L for a subject with a body weight of 82.8 kg.

Biotransformation and elimination
In adults, of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).
Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Paediatric population
No metabolism data specific to children is available. No PK data following intravenous administration of rivaroxaban to children is available. CL estimated via population PK modelling in children (age range 0 to < 18 years) following oral administration of rivaroxaban is dependent on body weight and can be described with an allometric function, with an average of 8 L/h for a subject with body weight of 82.8 kg. The geometric mean values for disposition half-lives ($t_{1/2}$) estimated via population PK modelling decrease with decreasing age and ranged from 4.2 h in adolescents to approximately 3 h in children aged 2-12 years down to 1.9 and 1.6 h in children aged 0.5-< 2 years and less than 0.5 years, respectively.

Special populations
Hepatic impairment
No clinical data is available in children with hepatic impairment. In adults, cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban

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

Renal impairment
No clinical data is available in children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m^2) or in children younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile (see section 4.4).
In adults, there was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 mL/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 mL/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 mL/min.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Gender
In adults, there were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients. An exploratory analysis did not reveal relevant differences in rivaroxaban exposure between male and female children.

Different weight categories
In adults, extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25%). In children, rivaroxaban is dosed based on body weight. An exploratory analysis in children did not reveal a relevant impact of underweight or obesity on rivaroxaban exposure.

Inter-ethnic differences
In adults, no clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.
An exploratory analysis did not reveal relevant inter-ethnic differences in rivaroxaban exposure among Japanese, Chinese or Asian children outside Japan and China compared to the respective overall paediatric population.

Pharmacokinetic data in patients
In paediatric patients with acute VTE receiving body weight-adjusted rivaroxaban leading to an exposure similar to that in adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose, the geometric mean concentrations (90% interval) at sampling time intervals roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval are summarised in Table 8.

Table 8: Summary statistics (geometric mean (90% interval)) of rivaroxaban steady state plasma concentrations (mcg/L) by dosing regimen and age

Time intervals								
o.d.	**N**	**12 - < 18 years**	**N**	**6 -< 12 years**				
2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h post	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	**N**	**6 -< 12 years**	**N**	**2 -< 6 years**	**N**	**0.5 -< 2 years**		
2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h post	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 -< 6 years**	**N**	**Birth - < 2 years**	**N**	**0.5 -< 2 years**	**N**	**Birth - < 0.5 years**
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h post	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. = once daily, b.i.d. = twice daily, t.i.d. three times daily, n.c. = not calculated
Values below lower limit of quantification (LLOQ) were substituted by ½ LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.5 mcg/L).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

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

5.3 Preclinical safety data

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

Rivaroxaban was tested in juvenile rats up to 3-month treatment duration starting at postnatal day 4 showing a non dose-related increase in periinsular haemorrhage. No evidence of target organ-specific toxicity was seen.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid, anhydrous (E 330)
Hypromellose (2910)
Mannitol (E 421)
Microcrystalline cellulose and carmellose sodium
Sodium benzoate (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthan gum (E 415)
Flavour sweet and creamy: flavouring substances, maltodextrin (maize), propylene glycol (E 1520) and acacia gum (E 414).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
After reconstitution the suspension is stable for 14 days.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.
Do not freeze.
Store the prepared suspension upright.

6.5 Nature and contents of container

Xarelto 1 mg/mL granules for oral suspension is packed in a folding box containing:

- For children weighing **less than 4 kg**:
  - 2.625 g granules, corresponding to 51.7 mg rivaroxaban, in 1 brown glass bottle 100 mL, closed with a child resistant screw cap
  - 2 blue syringes 1 mL with 0.1 mL marked graduations
  - 1 adapter for bottles and blue syringes
  - 1 water syringe 50 mL with 1 mL marked graduations

or

- For children weighing **4 kg and more**:
  - 5.25 g granules, corresponding to 103.4 mg rivaroxaban, in 1 brown glass bottle 250 mL, closed with a child resistant screw cap
  - 2 blue syringes 5 mL with 0.2 mL marked graduations
  - 2 blue syringes 10 mL with 0.5 mL marked graduations
  - 1 adapter for bottles and blue syringes
  - 1 water syringe 100 mL with 2 mL marked graduations

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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

Suspension
Before administration the granules must be suspended into a homogenous suspension with non-carbonated water giving a final concentration of 1 mg per mL.
The amount of water to be used is:
- 50 mL for the 100 mL bottle containing 2.625 g granules
- 100 mL for the 250 mL bottle containing 5.25 g granules

The bottle has to be shaken after reconstitution for 60 seconds and before each dose for 10 seconds.
After reconstitution the medicinal product is a white to off-white suspension.
For dose administration after reconstitution, the blue syringes (1 mL, 5 mL or 10 mL) are provided (see section 4.2, Table 1).
Complete details on preparation and administration of the oral suspension can be found in the Instructions for Use that is provided with the medicinal product or in an educational video which can be accessed via QR code displayed on the Patient Alert Card that is also provided with the medicinal product.

The suspension may be given through a nasogastric or gastric feeding tube. Gastric placement of the tube should be confirmed before administering Xarelto. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of active substance release, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided, as this can result in reduced absorption and thereby, reduced active substance exposure. After the administration, the feeding tube should be flushed with water. This should then be immediately followed by nasogastric or gastric feeding.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/050-051

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

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

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX I

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Xarelto® ドライシロップ

2022年6月欧州医薬品庁提出版

本製品概要の翻訳部分を以下に示す。

- Section1－4
- Section 5.1（薬効薬理）：Fontan手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防に係る記載
- Section 5.2（薬物動態）：吸収、分布、生体内変換及び排泄の小児集団に係る記載

▼本医薬品について追加のモニタリングが行われることがあり、それにより新たな安全性情報を直ちに確認できる。医療従事者は、疑いのある副作用を報告しなければならない。

副作用の報告方法については、4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

Xarelto 1 mg/mL granules for oral suspension（以下、ドライシロップ）

2. 有効成分に関する組成

本剤顆粒1g中に、リバーロキサバン19.7mgを含有する。

1瓶中リバーロキサバン51.7mg又は103.4mgを含有する。

懸濁後、リバーロキサバンとして1mg/mLの懸濁液となる。

作用が知られている賦形剤

懸濁後のドライシロップ 1mL 中に安息香酸ナトリウム（E 211）1.8mg を含有する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

添加物はすべて、「6.1 添加物」の項に示す。

3. 剤型

経口懸濁用顆粒剤（ドライシロップ）

白色の顆粒剤

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

非経口抗凝固薬を用いる初期治療を最低 5 日間受けた 18 歳未満の正期産新生児、乳幼児、小児、青少年における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発抑制

4.2　用法及び用量

用法・用量

用量及び投与頻度は体重に基づいて決定する（表 1 参照）。

表 1: 正期産新生児（経口栄養の期間が 10 日以上、体重 2.6kg 以上）～18 歳未満の小児患者における推奨投与量

体重 (kg)		投与方法 1 回あたり投与量 (mg)			1 日用量 (mg)	適切な青色シリンジの容量 (mL)
		(リバーロキサバン 1mg＝懸濁したドライシロップ 1mL)				
最小値	最大値	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回		
2.6	< 3			0.8	2.4	1
3	< 4			0.9	2.7	1
4	< 5			1.4	4.2	5
5	< 7			1.6	4.8	5
7	< 8			1.8	5.4	5
8	< 9			2.4	7.2	5
9	< 10			2.8	8.4	5
10	< 12			3.0	9.0	5
12	< 30		5		10	5 又は 10
30	< 50	15			15	10
≥ 50		20			20	10

特に12kg 未満の小児患者では体重をモニタリングし、治療用量を維持できるよう投与量を定期的に見直すこと。用量調節は体重の変化のみに基づき行う。

投与頻度:

- *1日1回投与*

  約24時間おきに投与する。

- *1日2回投与*

  約12時間おきに投与する。

- *1日3回投与*

  約8時間おきに投与する。

体重 2.6kg 以上 30kg 未満の小児には、ドライシロップのみを用いる。体重 30kg 未満の小児には Xarelto 錠の分割投与や、低含量の錠剤の投与をしないこと。

体重 30kg 以上の小児には、Xarelto ドライシロップ又は Xarelto 15mg 又は 20mg 錠を 1 日 1 回投与することができる。

Xarelto ドライシロップには、アダプター付きの青色シリンジ（経口投与用シリンジ）1mL、5mL、10mL のいずれかが同梱されている。正確な用量を投与するため、以下に従い使用することを推奨する（表 1 参照）。

- 1mLシリンジ（0.1mL目盛り付き）：体重4kg未満の患者で使用する。
- 5mLシリンジ（0.2mL目盛り付き）：体重4kg～30kg未満の患者で使用できる。
- 10mLシリンジ（0.5mL目盛り付き）：体重12kg以上の患者でのみ使用が推奨される。

体重 12kg～30kg 未満の患者では、5mL 又は 10mL シリンジのいずれかを使用できる。

医療従事者は、正確な用量を投与するためにどのシリンジを使用すべきかを患者又は介護者に指導することが望ましい。

使用説明書は製品に添付される。

投与開始

- *正期産新生児から 6 ヵ月未満の小児患者*

出生時の在胎週数 37 週以上、体重 2.6kg 以上、経口栄養の期間が 10 日以上の正期産新生児から生後 6 ヵ月未満までの小児患者に対する投与は、非経口抗凝固剤による初期治療を 5 日間以上受けた後に開始する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」及び（「5.1 薬効薬理」の項参照）。体重に基づく用量のドライシロップを経口投与する（表 1 参照）。

- *生後 6 カ月から 18 歳未満の小児患者*

生後 6 ヵ月から 18 歳未満の小児患者に対する投与は、非経口抗凝固剤による初期治療を 5 日間以上受けた後に開始する（「5.1 薬効薬理」の項参照）。体重に基づく用量を投与する（表 1 参照）。

投与期間

- *2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児を除くすべての小児患者*

本剤の投与を 3 ヵ月以上継続する。必要に応じて最長 12 ヵ月まで投与を継続することができる。小児において、投与 6 ヵ月以降の減量を裏付けるデータは得られていない。3 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

- *2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児患者*

本剤の投与を 1 ヵ月以上継続する。必要に応じて最長 3 ヵ月まで投与を継続することができるが、1 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

飲み忘れ

- *1 日 1 回投与*

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*

1 日 2 回投与時に朝の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、夕方に 2 回分を服用させてもよい。夕方の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。翌朝に 2 回分を服用しないこと。

- *1 日 3 回投与*

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し、決められた 1 日 3 回の服用を 約 8 時間おきに行うよう指導すること。

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。

非経口抗凝固剤から本剤への切り替え

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

本剤から非経口抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の初回投与を開始すること。

ビタミン K 拮抗薬（VKA）から本剤への切り替え

VKA の投与を中止し、国際標準比（INR）の値が 2.5 以上であることを確認した後に本剤の投与を開始すること。

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

本剤からビタミン K 拮抗薬（VKA）への切り替え

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

小児において本剤から VKA に切り替える場合、VKA の初回投与から少なくとも 48 時間は本剤投与を継続すること。本剤とワルファリンを 2 日間併用した後、次の本剤投与予定時間より前に INR を測定し、INR が 2.0 以上になるまで本剤と VKA の併用投与を継続することが推奨される。本剤の投与終了後は、本剤の最終投与から 24 時間経過した後であれば、INR の値を信頼してよい（「4.5 相互作用」の項参照）。

特殊集団

腎機能障害

- 軽度の腎機能障害（eGFR 50～≦80mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の患者では、成人データや限られた小児データに基づき、用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。
- 中等度又は重度の腎機能障害（eGFR＜50mL/min/1.73m2）を有する 1 歳以上の小児患者における臨床データはないため、これらの患者への本剤の投与は避けること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。
- 1 歳未満の小児患者では、血清クレアチニン値でのみ腎機能を判定する。血清クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを超える 1 歳未満の小児患者における臨床データはないため、これらの患者への本剤の投与は避けること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

表 2：1 歳未満の小児における血清クレアチニン基準値（Boer et al, 2010）

年齢	97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値（μmol/L）	97.5 パーセンタイルレアチニン値（mg/dL）
1 日	81	0.92
2 日	69	0.78
3 日	62	0.70
4 日	58	0.66
5 日	55	0.62
6 日	53	0.60
7 日	51	0.58
2 週	46	0.52
3 週	41	0.46
4 週	37	0.42
2 ヵ月	33	0.37
3 ヵ月	30	0.34
4～6 ヵ月	30	0.34
7～9 ヵ月	30	0.34
10～12 ヵ月	32	0.36

肝機能障害

肝機能障害を有する小児患者における臨床データは得られていない。

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

体重

小児では、体重により用量を決定する（上記、用法・用量参照）。

性別

性別による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

小児等

0 歳以上 18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は「静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）の治療及び再発抑制」以外の適応症では確立されておらず、他の適応症についてはデータがない、もしくは、十分なデータが得られていないので（「5.1 薬効薬理」の項参照）、「VTE の治療及び再発抑制」以外の適応症において、これらの患者への投与は推奨されない。

投与方法

本剤は内服剤である。

空腹時を避けて服用する（「5.2 薬物動態」の項参照）。

ドライシロップの調製及び投与に関する詳細については、「6.6 廃棄時の特別な注意」の項参照。

懸濁後のドライシロップは、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて投与することができる。（「5.2 薬物動態」の項及び「6.6 廃棄時の特別な注意」の項参照）。

本剤投与後は標準的な 1 回分の飲料を直ちに摂取させること。これには食事に含まれる液体量が含まれる。

投与30 分以内に本剤を吐き出したり嘔吐した場合は、その回の量を追加服用させること。ただし、投与30 分以上後に嘔吐した場合は、追加服用させず、次回の服用時刻に1 回分を服用させること。

リバーロキサバンとして 15mg 又は 20mg の用量が処方されている患者においてドライシロップが直ちに入手できない場合、使用直前に本剤 15mg 又は 20mg 錠を粉砕し、水又はアップルソースと混ぜて経口投与してよい（「5.2 薬物動態」の項及び「6.6 廃棄時の特別な注意」の項参照）。

4.3 禁忌

リバーロキサバン又は「6.1 添加物」の項に記載されている添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者

臨床的に重大な活動性出血のある患者

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

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

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

妊婦及び授乳婦（「4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照）

4.4 特別警告及び使用上の注意

本剤の投与期間中、従来の抗凝固療法と同様に、患者の臨床症状を観察すること。

以下に該当する生後 6 ヵ月未満の患者集団における本剤の投与については検討しておらず正確に規定できないため、投与は推奨されない。

- 出生時の在胎週数 37 週未満
- 経口栄養の期間が 10 日未満
- 体重 2.6kg 未満

出血リスク

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

本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群において粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、異常な膣出血又は月経出血の増加を含む性器出血）及び貧血がVKA群よりも高頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は不顕性出血の発見、及び顕性出血の臨床的関連性の定量化への一助となるので、適宜、実施すること。

以下に詳述するように、出血リスクが高い患者のサブグループが存在する。これらの患者集団においては、本剤の投与開始後より、出血性合併症及び貧血の徴候及び症状を十分に観察すること（「4.8 副作用」の項参照）。

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

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

中枢神経系感染を有する脳静脈及び静脈洞血栓症の小児患者におけるデータは限られている（「5.1 薬効薬理」の項参照）。リバーロキサバン投与前及び投与中は、出血リスクを注意深く評価すること。

腎機能障害

中等度又は高度の腎機能障害（eGFR：＜50mL/min/1.73 m^2）を有する1歳以上の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の使用は避けること。

血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える1歳未満の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の使用は避けること。

相互作用

CYP3A4及びP-糖たん白（P-gp）に対する強力な阻害剤が全身投与されている小児患者における臨床データは得られていない。

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

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

出血に対する他の危険因子

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

- 先天性又は後天性の出血性疾患

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

がん患者

悪性疾患を有する患者は、同時に出血及び血栓症のリスクが高い可能性がある。個々の活動性がん患者における出血リスクに対する抗血栓療法の有益性は、腫瘍の位置、抗腫瘍療法及び病期に応じて検討する。消化管または泌尿生殖器における腫瘍は、リバーロキサバン投与中の出血リスクの増加と関連している。

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

人工心臓弁置換患者

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

抗リン脂質抗体症候群患者

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

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

血行動態が不安定なPE 患者、及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要なPE 患者では安全性及び有効性は確立されていないため、これらの患者に対する未分画ヘパリンの代替療法としての本剤の使用は推奨されない。

脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎/硬膜外麻酔）又は脊椎穿刺を行う場合、脊髄/硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある。
術後の硬膜外カテーテル留置、又は止血に影響を及ぼす薬剤との併用により、これら事象のリスクが増加するおそれがある。これら事象のリスクは、損傷を伴う、又は頻回の脊椎穿刺によっても、増加するおそれがある。神経学的障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感、腸又は膀胱の機能障害等）の徴候及び症状の有無について、患者を頻回に観察すること。神経学的な異常が認められた場合、速やかに診断を行い、処置を講ずること。抗凝固療法を実施中、又は血栓予防のために抗凝固療法を受けることになる患者に対して、脳脊髄幹インターベンションを行う前には、潜在的な有益性と危険性を考慮すること。これらの状況下での本剤の使用経験はない。

脳脊髄幹麻酔（脊椎・硬膜外麻酔）を本剤と併用した場合の出血リスクを抑えるためには、本剤の薬物動態を考慮し、本剤の抗凝固作用が低下する時間帯に硬膜外カテーテルの留置又は抜去もしくは腰椎穿刺を行うこと。しかしながら、各患者で抗凝固作用が十分に減弱する時間帯は明らかでないため、診断手技の緊急性及び出血リスクを評価すること。

リバーロキサバン投与中の小児における脳脊髄幹カテーテルの留置又は抜去の時期に関する情報は得られていない。リバーロキサバン投与を中止し、短時間作用型の非経口抗凝固剤の投与を考慮すること。

侵襲的処置及び手術時における休薬及び投与再開

侵襲的処置及び手術が必要であり、臨床的に可能と判断される場合は、本剤の投与中止より24時間以上経過した後に手術を開始すること。侵襲的処置及び手術の開始を遅らせることが出来ない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく、出血がないことを処方医が確認してから、本剤の投与を可及的速やかに再開すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

皮膚反応

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

添加物の情報

Xarelto granules for oral suspension（Xarelto ドライシロップ）は、1mL中に安息香酸ナトリウム（E 211）1.8mgを含有する。安息香酸ナトリウムは、新生児（生後4週まで）において黄疸（皮膚や眼の黄色化）を増強させるおそれがある。アルブミンから置換後、高ビリルビン血症により新生児黄疸が増加し、核黄疸（非抱合型ビリルビンの脳組織への沈着）を引き起こすことがある。

本剤が含有するナトリウムは、1ml あたり 1mmol（23mg）未満である。つまり、本質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5　相互作用

小児集団における相互作用は不明である。以下に記載する相互作用データは成人から得られたデータである。小児集団については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項における警告を考慮すること。

CYP3A4及びP-gp阻害剤

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

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

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

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

フルコナゾールは中等度にCYP3A4を阻害するが、フルコナゾール（400mg 1日1回）と本剤の併用投与により、リバーロキサバンの平均AUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した。このフルコナゾールとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる（腎機能障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

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

抗凝固剤

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

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

NSAIDs及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

ワルファリン

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

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

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

本剤とワルファリンの間に薬物動態学的な相互作用はない。

CYP3A4誘導剤

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

他の薬剤等との相互作用

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

臨床検査パラメータ

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

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

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

妊娠する可能性のある青年期の女性には、本剤投与中は避妊をさせること。

授乳婦

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

受胎能

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

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

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

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の安全性は、主要な第Ⅲ相試験 13 試験で評価された（表 3）。

全体として、第Ⅲ相試験 19 試験で合計 69,608 例の成人、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験で合計 488 例の小児が本剤の投与を受けた。

表 3：成人及び小児を対象とした第Ⅲ相試験における本剤群の被験者数、1 日投与量、最長投与期間

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

＊ リバーロキサバン投与を少なくとも 1 回受けた患者

** VOYAGER PAD 試験データ

本剤が投与された被験者で最も多く報告された副作用は出血である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照、注意すべき副作用については、以下表 4 を参照）。出血のうち最も多く報告された事象は、鼻出血（4.5%）、消化管出血(3.8%）であった。

表 4 完了した第Ⅲ相試験での本剤の曝露を受けた患者における出血*及び貧血事象の発現頻度

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

* リバーロキサバン投与試験で収集、報告、判定されたすべての出血事象

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

*** 有害事象の収集には選択的アプローチを適用

VOYAGER PAD 試験データ

副作用（一覧表）

本剤で報告された副作用の発現頻度を、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に表 5 に示す。頻度の定義は以下のとおりである。

Very common: ≧1/10

Common : 1/100～＜1/10

Uncommon : 1/1,000～＜1/100

Rare : 1/10,000～＜1/1,000

Very rare: ＜1/10,000

Not known : 現在の得られているデータからは推定できない。

表 5 成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の被験者で発現したすべての副作用*

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

表 5　成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の被験者で発現したすべての副作用*

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

**表 5　成人の第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用、及び小児の第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の被験者で発現したすべての副作用*

器官別大分類（MedDRA）	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known （頻度不明）
	症を含む）				
臨床検査		LDH 上昇[A]、 リパーゼ上昇[A]、 アミラーゼ上昇[A]			
傷害、中毒及び処置合併症	術後出血（術後貧血、術創部出血を含む）、挫傷、創部分泌[A]		血管偽動脈瘤形成[C]		

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

B：DVT 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として本剤が投与された 55 歳未満の女性において、頻度 10%以上（very common）で報告された事象

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

*:いくつかの第□相試験において、副作用の収集には事前に指定した選択的アプローチが採用された。これらの試験の解析結果において、副作用の発現増加や新規副作用の発現はみられなかった。

特記すべき副作用

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

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

小児患者

静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発抑制

小児及び青年期患者における安全性評価は、生後～18 歳未満までの小児患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相非盲検、実薬対照試験 1 試験の安全性データに基づいている。安全性所見は、様々な年齢層の小児において、リバーロキサバン群と対照薬群で概ね類似していた。症例数が少ないため評価は限られているが、全体として、リバーロキサバン投与患者 412 例における安全性プロファイルは成人集団と同様であり、年齢部分集団間で一貫性がみられた。

小児患者では、成人と比較して頭痛（very common　16.7%）、発熱（very common　11.7%）、鼻出血（very common　11.2%）、嘔吐（very common　10.7%）、頻脈（common　1.5%）、ビリルビン増加（common　1.5%）及びビリルビン抱合型増加（uncommon　0.7%）が高い頻度で認められた。初潮後の青年期の女性で月経過多（common　6.6%）の発現が認められたが、成人集団における成績との一貫性が示された。小児を対象とした臨床試験において、血小板減少症（common　4.6%）の発現が認められたが、成人集団における市販後の使用経験で認められた成績との一貫性が示された。小児患者における副作用の重症度は、主に軽度から中等度であった。

疑いのある副作用についての報告

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

4.9　過量投与

成人において、まれに本剤 1,960mg までの過量投与が報告されている。過量投与の場合には、出血性合併症あるいは他の副作用の発現に十分に注意すること（「出血の管理」の項参照）。小児患者におけるデータは限られている。成人において、本剤の治療量を上回る 50mg 以上の用量では吸収が限られるため、リバーロキサバンの平均曝露量も飽和すると考えられる。小児における治療量を上回る用量でのデータは得られていない。

小児において、本剤の抗凝固作用を中和する拮抗薬は確立されていない。

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

血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

出血の管理

出血性合併症が認められる場合は、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の半減期は 5～13 時間である。母集団薬物動態（popPK）モデリングアプローチを用いて推定した小児における半減期は成人よりも短い（「5.2 薬物動態」の項参照）。症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた処置を講じること。機械的圧迫（重度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血，新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

上記の処置で出血の管理ができない場合は、濃縮プロトロンビン複合体（PCC）、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、遺伝子組換え第Ⅶa 因子等の凝血促進剤の投与を考慮する。ただし、現時点では本剤が投与された成人及び小児患者に対するこれら薬剤の使用経験は極めて限られている(「5.1 薬効薬理」の項参照）。

プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。本剤が投与された成人患者におけるトラネキサム酸の使用経験は限られており、アミノカプロン酸及びアプロチニンの使用経験はない。本剤が投与された小児患者におけるこれらの薬剤の使用経験はない。また、本剤が投与された患者に対して全身性止血薬デスモプレシンを用いることの有益性に対する科学的な根拠及びその使用経験はない。

5.　薬理

5.1　薬効薬理

Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防

UNIVERSE試験において、組入れ前4ヵ月以内にFontan手術を受けた小児先天性心疾患患者110

例における血栓予防に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。UNIVERSE試験は前向き、非盲検、2パート（パートBは実薬対照）からなる試験で、2～8 歳のFontan 手術後の機能的単心室症の小児に血栓予防を目的として本剤を12 ヵ月間投与したときの安全性及び有効性のアスピリンとの比較評価を目的とした。76例が体重で調整した用量の本剤（成人における10mg/日に相当する用量）、34例がアスピリン（約5mg/kg）の投与を受けた。したがって、血栓予防を目的としてUNIVERSE試験で検討した用量は、VTEの治療に対する小児承認用量よりも低かった。

UNIVERSE試験において、血栓性イベントはほとんど認められず〔リバーロキサバン群 1例（1.6%）、ASA群 3例（8.8%）〕、出血事象は両群で同様〔「臨床的に問題となる出血」リバーロキサバン群 5例（7.8%）（「重大な出血」1例を含む）、ASA群 3例（8.8%）（「重大な出血」の報告はなし）〕であった。

5.2 薬物動態

吸収

小児集団

確実な投与のため、小児に錠剤又はドライシロップとしてリバーロキサバンを食事中又は食直後に標準的な 1 回分の飲料と共に経口投与したとき、成人と同様に、リバーロキサバンは速やかに吸収された。錠剤とドライシロップ間で、吸収速度や吸収量に差は認められなかった。小児に静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていないため、小児におけるリバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。成人での成績と同様に、体重あたりの投与量(mg/kg)の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められ、たとえ食後投与であっても高用量では吸収の飽和が示唆された。ドライシロップは、空腹時を避けて服用する（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

分布

小児集団

小児のリバーロキサバンの血漿中たん白結合率に関する成績は得られていない。また、小児にリバーロキサバンを静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていない。Vss は小児の母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、小児（0 歳～18 歳未満）の母集団薬物動態モデルに基づくと、リバーロキサバンを経口投与後の体重 82.8kg の小児における分布容積（Vss）は 113L と推定された。

生体内変換及び排泄

小児集団

小児のリバーロキサバンの代謝に関する成績は得られていない。また、小児にリバーロキサバンを静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていない。CL は小児の母集団薬物動態モデルにおいて体重に基づくアロメトリック式で示されており、小児（0 歳～18 歳未満）の母集団薬物動態モデルに基づくと、リバーロキサバンを経口投与後の体重 82.8kg の小児における CL は平均 8L/h と推定された。母集団薬物動態モデルを用いて推定された消失半減期（t1/2）の幾何平均値は年齢の低下に伴って短縮し、12～18 歳未満では 4.2 時間、2～12 歳では約 3 時間、6 ヵ月～2 歳未満では 1.9 時間及び 6 ヵ月未満では 1.6 時間であった。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

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

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

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

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

(B) Spinal/epidural hematoma

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

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

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

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

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

XARELTO is a factor Xa inhibitor indicated:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

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

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

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

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

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

B. Spinal/epidural hematoma

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

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

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

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

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

1 INDICATIONS AND USAGE

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

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

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

1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis

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

1.3 Treatment of Pulmonary Embolism

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults

Table 1: Recommended Dosage in Adults

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

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

† *See Clinical Pharmacology (12.3)*

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

§ *See Dosage and Administration (2.4)*

2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Administration in Pediatric Patients

Food Effect:

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

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

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

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

Use in Renal Impairment in Pediatric Patients

Patients 1 Year of Age or Older

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

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

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

k = 0.55 in children 1 year to 13 years

k = 0.55 in girls > 13 and < 18 years

k = 0.70 in boys > 13 and < 18 years

Patients Less than 1 Year of Age

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

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

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

2.3 Switching to and from XARELTO

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

Switching from XARELTO to Warfarin –

- Adults:

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

- Pediatric Patients:

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

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

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

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

2.4 Discontinuation for Surgery and other Interventions

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

Reference ID: 4947651

2.5 Missed Dose

Adults

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

Pediatric Patients

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

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

2.6 Administration Options

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

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

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

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

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

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

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

2.7 Preparation Instructions for Pharmacy of XARELTO for Oral Suspension

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

Reconstitute before dispensing:

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

Dispensing Instructions:

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

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

4 CONTRAINDICATIONS

XARELTO is contraindicated in patients with:

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

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

5.2 Risk of Bleeding

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

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

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

Reference ID: 4947651

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

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

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

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

Reversal of Anticoagulant Effect

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

5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture

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

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

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

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

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

5.4 Use in Patients with Renal Impairment

Nonvalvular Atrial Fibrillation

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

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

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

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

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

Reference ID: 4947651

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

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

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

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

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

Pediatric Patients

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

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

5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment

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

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

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

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

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

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

5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage

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

5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves

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

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

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

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

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

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

Hemorrhage

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

Nonvalvular Atrial Fibrillation

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

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

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

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

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

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

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

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

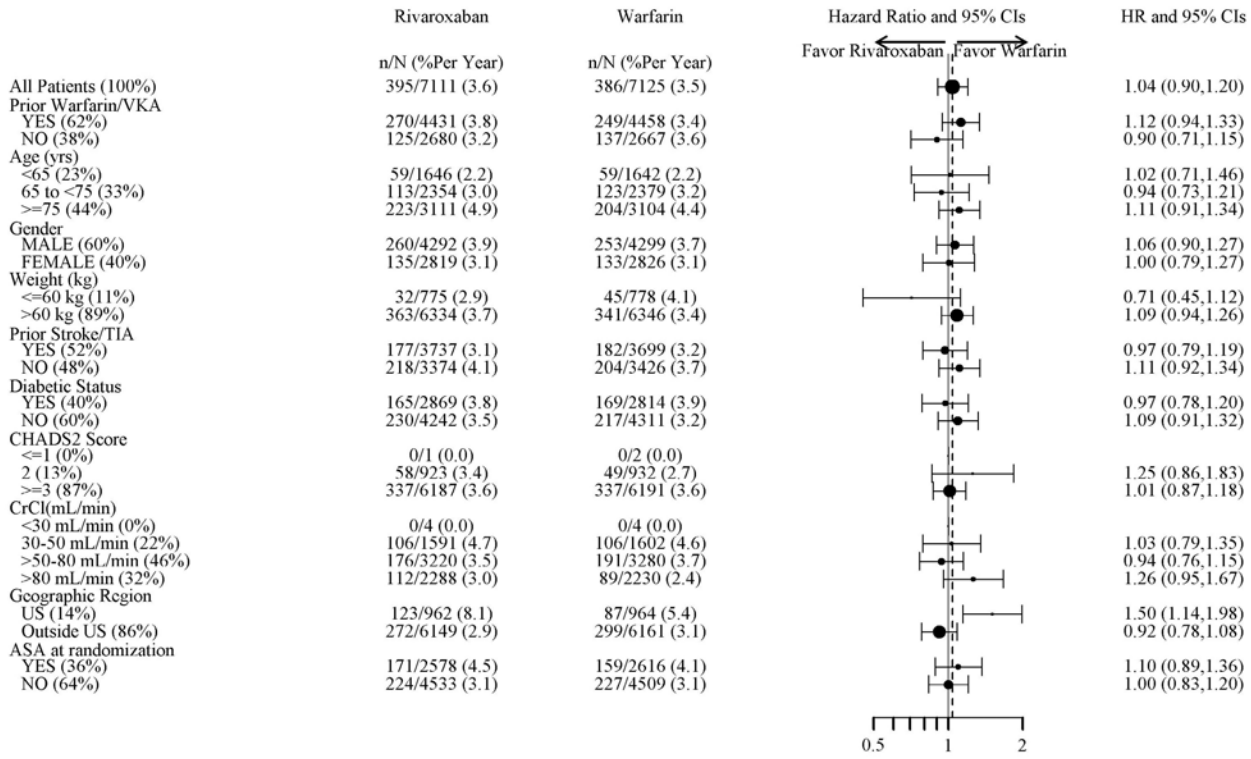
§ Hemorrhagic stroke in this table specifically refers to non-traumatic intraparenchymal and/or intraventricular hematoma in patients on treatment plus 2 days.

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

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

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

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



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

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

EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EINSTEIN CHOICE Study

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

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

Table 7: Bleeding Events* in EINSTEIN CHOICE

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

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

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

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

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

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

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

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

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

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

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

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

‡ Includes major bleeding events

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Other Adverse Reactions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatric Patients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

† The following terms were combined: fatigue, asthenia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Postmarketing Experience

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

Blood and lymphatic system disorders: agranulocytosis, thrombocytopenia

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

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

Nervous system disorders: hemiparesis

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

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 General Inhibition and Induction Properties

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

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

Interaction with Combined P-gp and Strong CYP3A Inhibitors

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

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

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

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

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

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

7.4 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin

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

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

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

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

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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

Labor or Delivery

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

Data

Human Data

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

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Data

Animal Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

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

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of XARELTO have been established in pediatric patients from birth to less than 18 years for the treatment of VTE and the reduction in risk of recurrent VTE. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional pharmacokinetic, safety and efficacy data from a multicenter, prospective, open-label, active-controlled randomized study in 500 pediatric patients from birth to less than 18 years of age. XARELTO was not studied and therefore dosing cannot be reliably determined or recommended in children less than 6 months who were less than 37 weeks of gestation at birth; had less than 10 days of oral feeding, or had a body weight of less than 2.6 kg *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.8)]*.

The safety and effectiveness of XARELTO have been established for use in pediatric patients aged 2 years and older with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure. Use of XARELTO is supported in these age groups by evidence from adequate and well-controlled studies of XARELTO in adults with additional data from a multicenter, prospective, open-label, active controlled study in 112 pediatric patients to evaluate the single- and multiple-dose pharmacokinetic properties of XARELTO and the safety and efficacy of XARELTO when used for thromboprophylaxis for 12 months in children with single ventricle physiology who had the Fontan procedure *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.9)]*.

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

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

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Renal Impairment

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

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

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

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

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

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

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

Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery

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

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

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

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

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

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

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

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

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

Pediatric Use

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

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

8.7 Hepatic Impairment

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

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

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

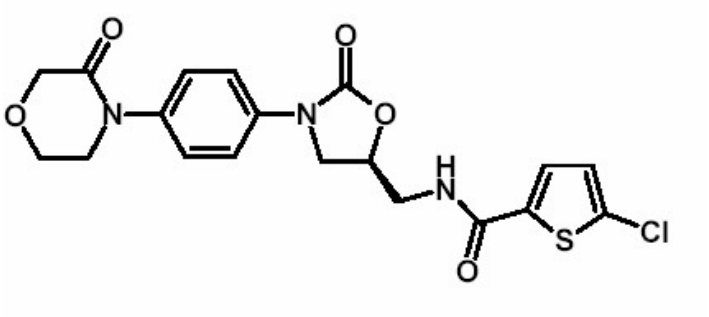
No clinical data are available in pediatric patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

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

11 DESCRIPTION

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



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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

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

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

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

Specific Populations

Renal Impairment

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

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

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

**Separate stand-alone study.*
PT = Prothrombin time; FXa = Coagulation factor Xa; AUC = Area under the plasma concentration-time curve; AUEC = Area under the effect-time curve

Hepatic Impairment

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

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

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

Reference ID: 4947651

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Excretion

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

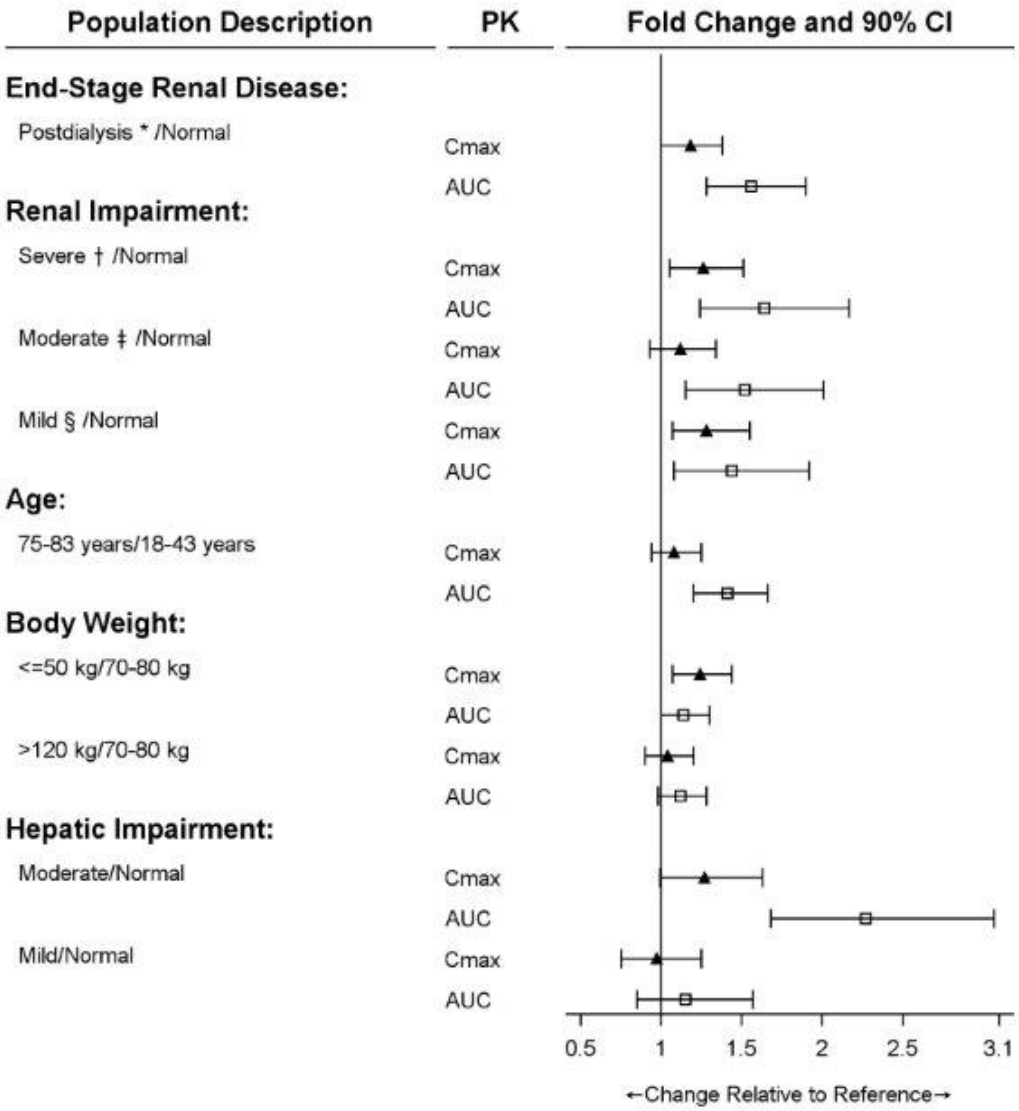
Reference ID: 4947651

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

Specific Populations

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

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



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

[See Dosage and Administration (2.1)]

Gender

Gender did not influence the pharmacokinetics or pharmacodynamics of XARELTO.

Race

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

Elderly

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

Pediatric Patients

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

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

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

An exploratory analysis in pediatric patients treated for VTE did not reveal relevant differences in rivaroxaban exposure based on gender or race.

Renal Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects [CrCl ≥80 mL/min (n=8)] and in subjects with varying degrees of renal impairment (see Figure 2). Compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hemodialysis in ESRD subjects: Systemic exposure to rivaroxaban administered as a single 15 mg dose in ESRD subjects dosed 3 hours after the completion of a 4-hour hemodialysis session (post-dialysis) is 56% higher when compared to subjects with normal renal function (see Table 18). The systemic exposure to rivaroxaban administered 2 hours prior to a 4-hour hemodialysis session with a dialysate flow rate of 600 mL/min and a blood flow rate in the range of 320 to 400 mL/min is 47% higher compared to those with normal renal function. The extent of

the increase is similar to the increase in patients with CrCl 15 to 50 mL/min taking XARELTO 15 mg. Hemodialysis had no significant impact on rivaroxaban exposure. Protein binding was similar (86% to 89%) in healthy controls and ESRD subjects in this study.

Pediatric Patients: Limited clinical data are available in children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (eGFR <50 mL/min/1.73 m^2) or in children younger than 1 year with serum creatinine results above 97.5th percentile *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy adult subjects (n=16) and adult subjects with varying degrees of hepatic impairment (see Figure 2). No patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) were studied. Compared to healthy subjects with normal liver function, significant increases in rivaroxaban exposure were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (see Figure 2). Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

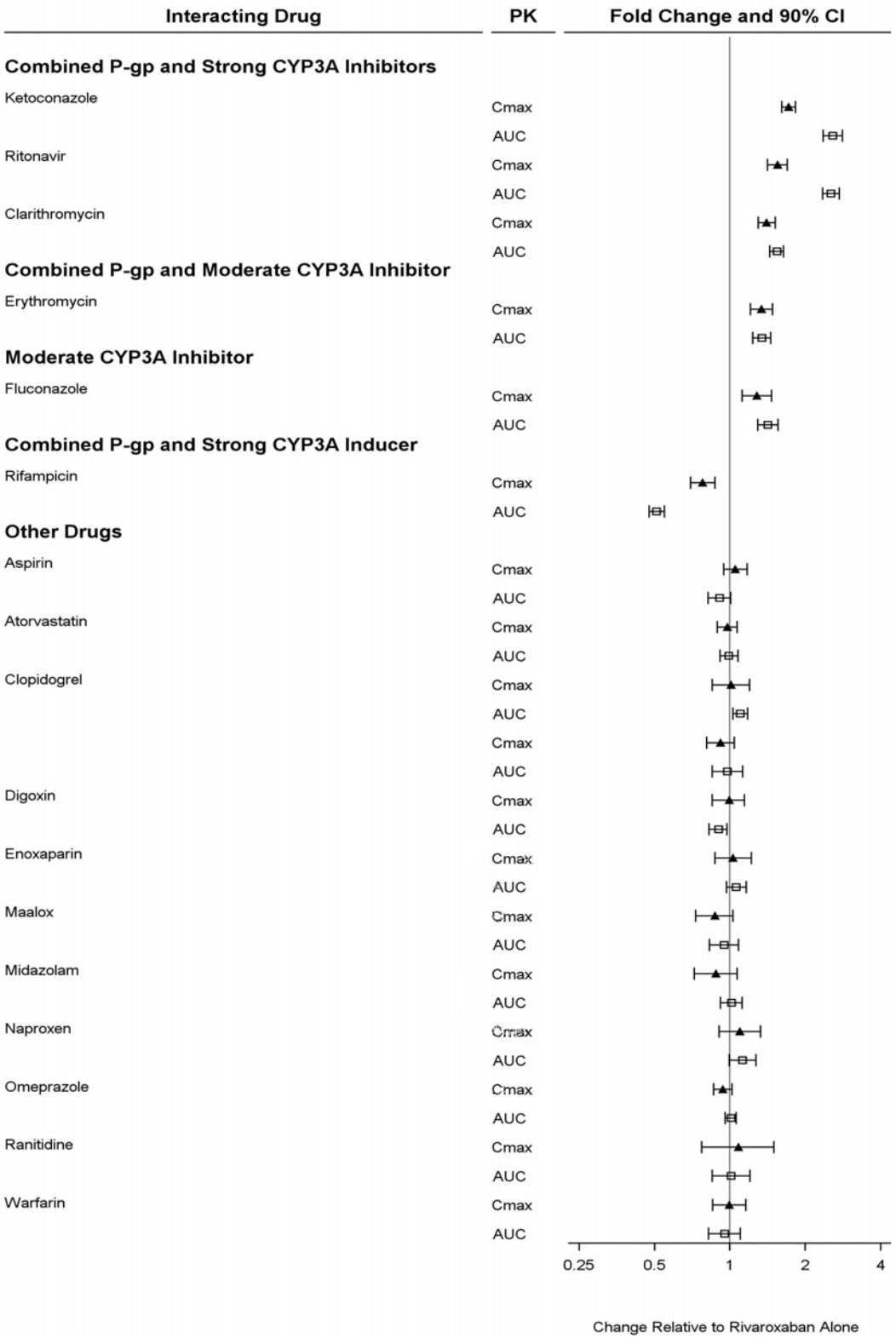
No clinical data are available in pediatric patients with hepatic impairment.

Drug Interactions

In vitro studies indicate that rivaroxaban neither inhibits the major cytochrome P450 enzymes CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A nor induces CYP1A2, 2B6, 2C19, or 3A. *In vitro* data also indicates a low rivaroxaban inhibitory potential for P-gp and ABCG2 transporters.

The effects of coadministered drugs on the pharmacokinetics of rivaroxaban exposure are summarized in Figure 3 *[see Drug Interactions (7)]*.

Figure 3: Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Adults



Anticoagulants

In a drug interaction study, single doses of enoxaparin (40 mg subcutaneous) and XARELTO (10 mg) given concomitantly resulted in an additive effect on anti-factor Xa activity. In another study, single doses of warfarin (15 mg) and XARELTO (5 mg) resulted in an additive effect on factor Xa inhibition and PT. Neither enoxaparin nor warfarin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 3).

NSAIDs/Aspirin

In ROCKET AF, concomitant aspirin use (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) during the double-blind phase was identified as an independent risk factor for major bleeding. NSAIDs are known to increase bleeding, and bleeding risk may be increased when NSAIDs are used concomitantly with XARELTO. Neither naproxen nor aspirin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 3).

Clopidogrel

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

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

In a pharmacokinetic trial, XARELTO was administered as a single dose in subjects with mild (CrCl = 50 to 79 mL/min) or moderate renal impairment (CrCl = 30 to 49 mL/min) receiving multiple doses of erythromycin (a combined P-gp and moderate CYP3A inhibitor). Compared to XARELTO administered alone in subjects with normal renal function (CrCl >80 mL/min), subjects with mild and moderate renal impairment concomitantly receiving erythromycin reported a 76% and 99% increase in AUC_{inf} and a 56% and 64% increase in C_{max}, respectively. Similar trends in pharmacodynamic effects were also observed.

12.6 QT/QTc Prolongation

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

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO was derived from Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [NCT00403767], a multi-national, double-blind study comparing XARELTO (at a dose of 20 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl >50 mL/min and 15 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl 30 to 50 mL/min) to warfarin (titrated to INR 2.0 to 3.0) to reduce the risk of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). Patients had to have one or more of the following additional risk factors for stroke:

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

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

A total of 14264 patients were randomized and followed on study treatment for a median of 590 days. The mean age was 71 years and the mean $CHADS_2$ score was 3.5. The population was 60% male, 83% Caucasian, 13% Asian and 1.3% Black. There was a history of stroke, TIA, or non-CNS systemic embolism in 55% of patients, and 38% of patients had not taken a vitamin K antagonist (VKA) within 6 weeks at time of screening. Concomitant diseases of patients in this study included hypertension 91%, diabetes 40%, congestive heart failure 63%, and prior myocardial infarction 17%. At baseline, 37% of patients were on aspirin (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) and few patients were on clopidogrel. Patients were enrolled in Eastern Europe (39%); North America (19%); Asia, Australia, and New Zealand (15%); Western Europe (15%); and Latin America (13%). Patients randomized to warfarin had a mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 55%, lower during the first few months of the study.

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

Table 19 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

Table 19: Primary Composite Endpoint Results in ROCKET AF Study (Intent-to-Treat Population)

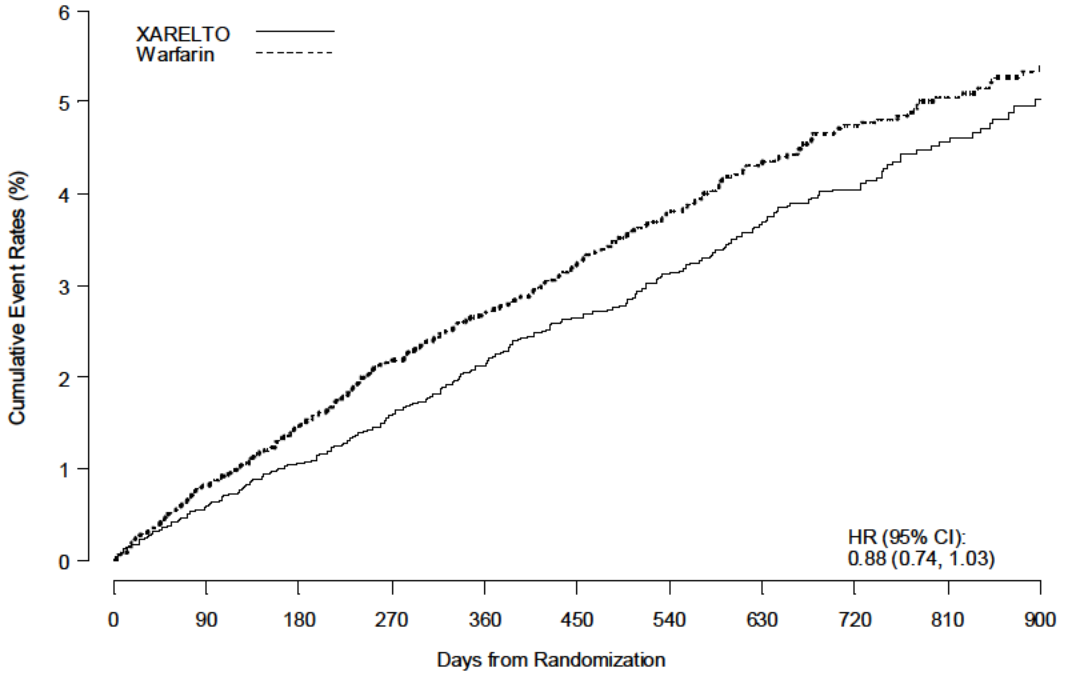
	XARELTO		Warfarin		XARELTO vs. Warfarin
Event	**N=7081 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**N=7090 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Primary Composite Endpoint*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Stroke	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
Hemorrhagic Stroke†	33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

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

† Defined as primary hemorrhagic strokes confirmed by adjudication in all randomized patients followed up to site notification

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

Figure 4: Time to First Occurrence of Stroke (any type) or Non-CNS Systemic Embolism by Treatment Group (Intent-to-Treat Population)

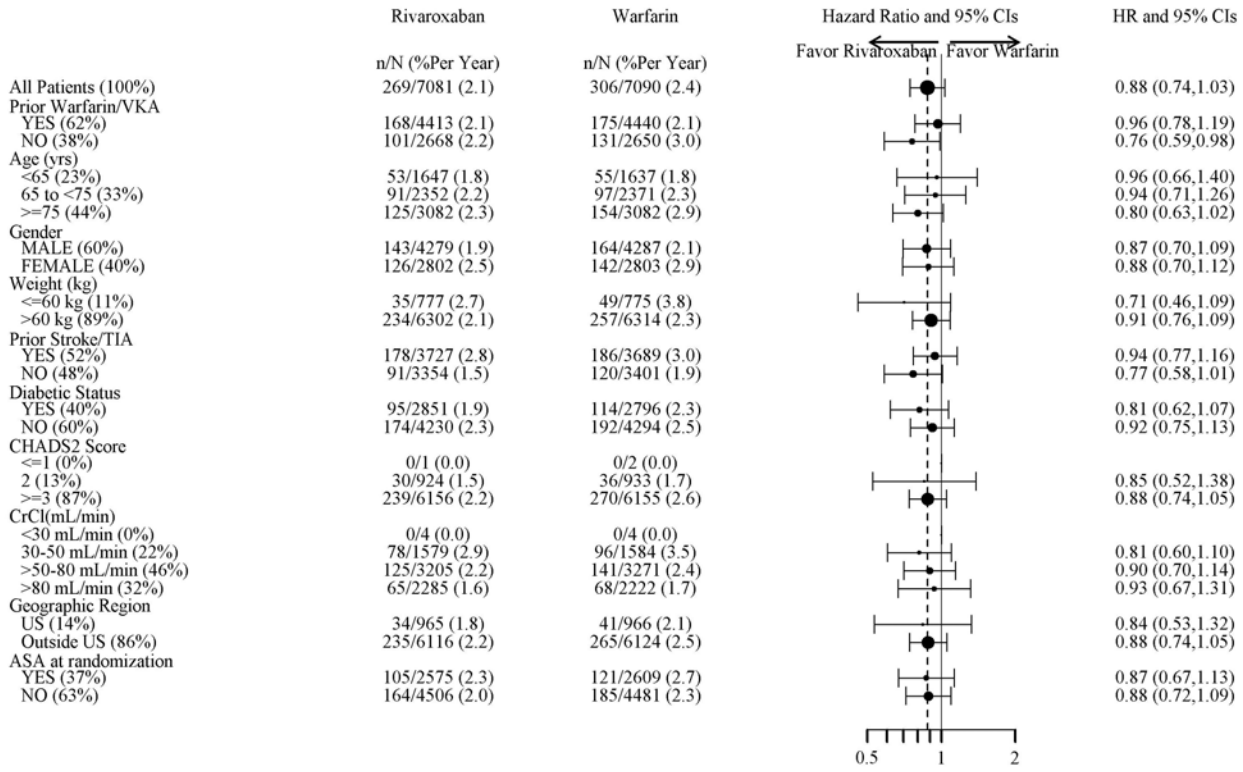


Number of Subjects at Risk:

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

Figure 5 shows the risk of stroke or non-CNS systemic embolism across major subgroups.

Figure 5: Risk of Stroke or Non-CNS Systemic Embolism by Baseline Characteristics in ROCKET AF* (Intent-to-Treat Population)



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

The efficacy of XARELTO was generally consistent across major subgroups.

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

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

Reference ID: 4947651

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

EINSTEIN Deep Vein Thrombosis and EINSTEIN Pulmonary Embolism Studies

XARELTO for the treatment of DVT and/or PE was studied in EINSTEIN DVT [NCT00440193] and EINSTEIN PE [NCT00439777], multi-national, open-label, non-inferiority studies comparing XARELTO (at an initial dose of 15 mg twice daily with food for the first three weeks, followed by XARELTO 20 mg once daily with food) to enoxaparin 1 mg/kg twice daily for at least five days with VKA and then continued with VKA only after the target INR (2.0-3.0) was reached. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent and patients with creatinine clearance <30 mL/min, significant liver disease, or active bleeding were excluded from the studies. The intended treatment duration was 3, 6, or 12 months based on investigator's assessment prior to randomization.

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

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

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

Table 20 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components for EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 20: Primary Composite Endpoint Results* in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies – Intent-to-Treat Population

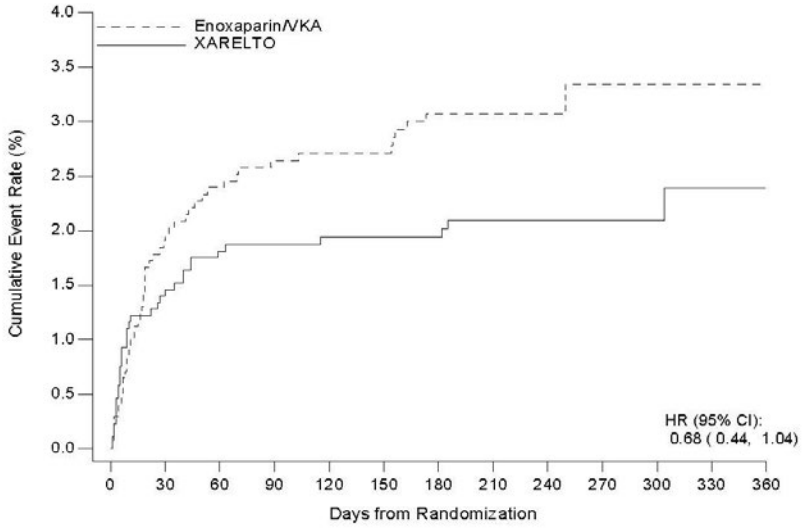
Event	XARELTO 20 mg†	Enoxaparin/VKA†	XARELTO vs. Enoxaparin/VKA Hazard Ratio (95% CI)
EINSTEIN DVT Study	**N=1731 n (%)**	**N=1718 n (%)**	
Primary Composite Endpoint	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44, 1.04)
Death (PE)	1 (<0.1)	0	
Death (PE cannot be excluded)	3 (0.2)	6 (0.3)	
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1)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

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

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

Figures 6 and 7 are plots of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively.

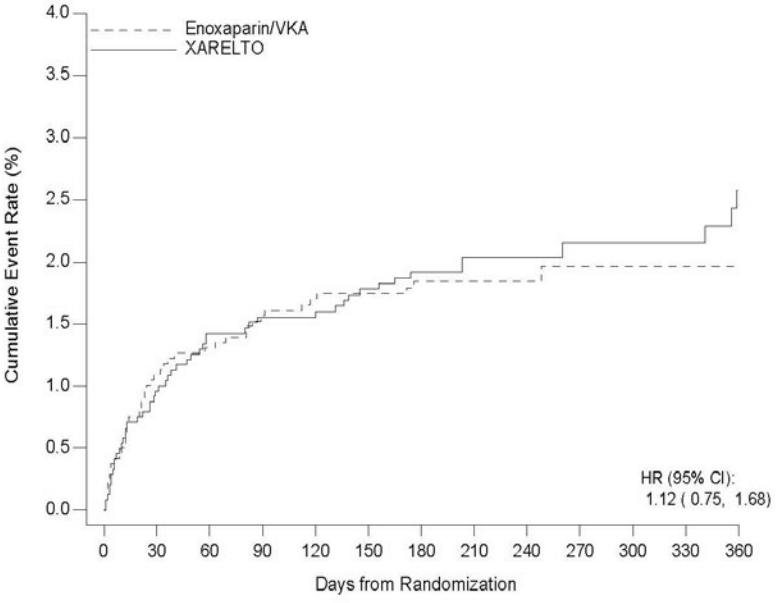
Figure 6: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN DVT Study



Number of Patients at Risk

Enoxaparin/VKA (N= 1718)	1616	1581	1565	1368	1358	1301	380	362	342	325	297	264
XARELTO (N= 1731)	1668	1648	1635	1424	1412	1369	400	369	364	345	309	266

Figure 7: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN PE Study



Number of Patients at Risk

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

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

EINSTEIN CHOICE Study

XARELTO for reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE was evaluated in the EINSTEIN CHOICE study [NCT02064439], a multi-national, double-blind, superiority study comparing XARELTO (10 or 20 mg once daily with food) to 100 mg acetylsalicylic acid (aspirin) once daily in patients who had completed 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE following the acute event. The intended treatment duration in the study was up to 12 months. Patients with an indication for continued therapeutic-dose anticoagulation were excluded.

Because the benefit-risk assessment favored the 10 mg dose versus aspirin compared to the 20 mg dose versus aspirin, only the data concerning the 10 mg dose is discussed below.

A total of 2275 patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 290 days for the XARELTO and aspirin treatment groups. The mean age was approximately 59 years. The population was 56% male, 70% Caucasian, 14% Asian and 3% Black. In the EINSTEIN CHOICE study, 51% of patients had DVT only, 33% had PE only, and 16% had PE and DVT combined. Other risk factors included idiopathic VTE (43%), previous episode of DVT/PE (17%), recent surgery or trauma (12%), prolonged immobilization (10%), use of estrogen containing drugs (5%), known thrombophilic conditions (6%), Factor V Leiden gene mutation (4%), or active cancer (3%).

In the EINSTEIN CHOICE study, XARELTO 10 mg was demonstrated to be superior to aspirin 100 mg for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE.

Table 21 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

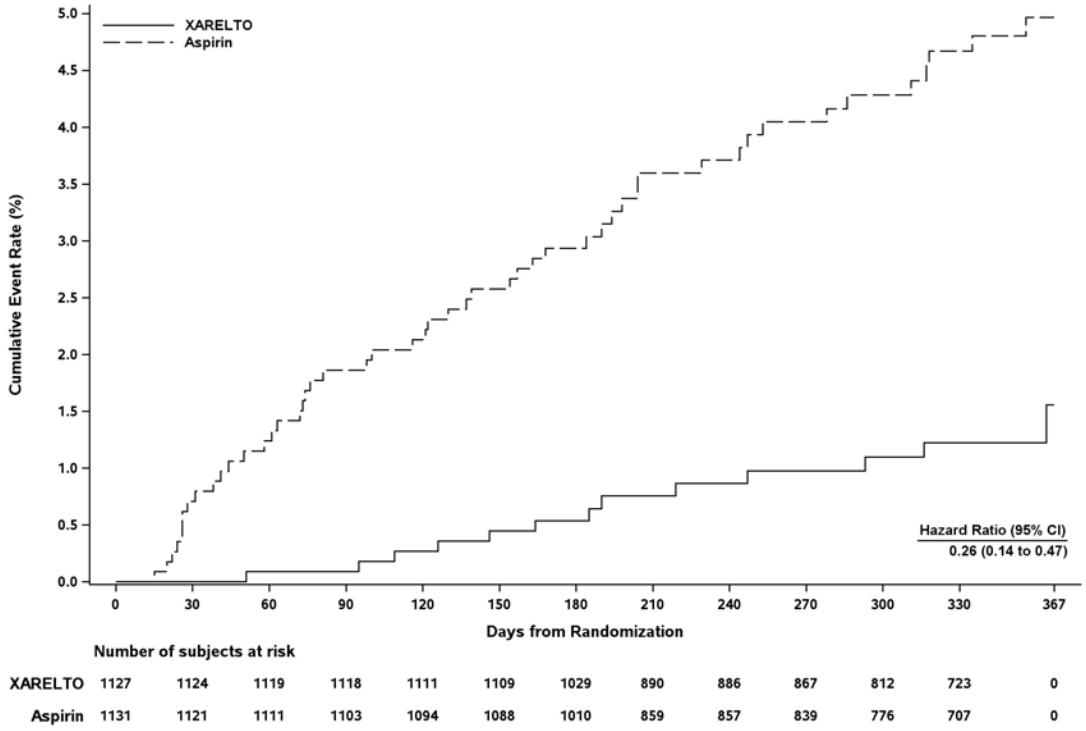
Table 21: Primary Composite Endpoint and its Components Results* in EINSTEIN CHOICE Study – Full Analysis Set

Event	XARELTO 10 mg N=1,127 n (%)	Acetylsalicylic Acid (Aspirin) 100 mg N=1,131 n (%)	XARELTO 10 mg vs. Aspirin 100 mg Hazard Ratio (95% CI)
Primary Composite Endpoint	13 (1.2)	50 (4.4)	0.26 (0.14, 0.47) p<0.0001
Symptomatic recurrent DVT	8 (0.7)	29 (2.6)	
Symptomatic recurrent PE	5 (0.4)	19 (1.7)	
Death (PE)	0	1 (<0.1)	
Death (PE cannot be excluded)	0	1 (<0.1)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (12 months) irrespective of the actual treatment duration. The individual component of the primary endpoint represents the first occurrence of the event.

Figure 8 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups.

Figure 8: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Full Analysis Set) – EINSTEIN CHOICE Study



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

XARELTO was studied in 9011 patients (4487 XARELTO-treated, 4524 enoxaparin-treated patients) in the REgulation of Coagulation in ORthopedic Surgery to Prevent DVT and PE, Controlled, Double-blind, Randomized Study of BAY 59-7939 in the Extended Prevention of VTE in Patients Undergoing Elective Total Hip or Knee Replacement (RECORD 1, 2, and 3) [NCT00329628, NCT00332020, NCT00361894] studies.

The two randomized, double-blind, clinical studies (RECORD 1 and 2) in patients undergoing elective total hip replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily starting at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. In RECORD 1 and 2, a total of 6727 patients were randomized and 6579 received study drug. The mean age [± standard deviation (SD)] was 63 ± 12.2 (range 18 to 93) years with 49% of patients ≥65 years and 55% of patients were female. More than 82% of patients were White, 7% were Asian, and less than 2% were Black. The studies excluded patients undergoing staged bilateral total hip replacement, patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min, or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). In RECORD 1, the mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 33.3 ± 7.0 and 33.6 ± 8.3 days, respectively. In RECORD 2, the mean exposure duration to active XARELTO and enoxaparin was 33.5 ± 6.9 and 12.4 ± 2.9 days, respectively. After Day 13, oral placebo was continued in the enoxaparin group for the remainder of the double-blind study duration. The efficacy data for RECORD 1 and 2 are provided in Table 22.

Table 22: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Hip Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

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

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval
† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2
‡ Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

One randomized, double-blind, clinical study (RECORD 3) in patients undergoing elective total knee replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily started at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin. In RECORD 3, the enoxaparin regimen was 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. The mean age (± SD) of patients in the study was 68 ± 9.0 (range 28 to 91) years with 66% of patients ≥65 years. Sixty-eight percent (68%) of patients were female. Eighty-one percent (81%) of patients were White, less than 7% were Asian, and less than 2% were Black. The study excluded patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). The mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 11.9 ± 2.3 and 12.5 ± 3.0 days, respectively. The efficacy data are provided in Table 23.

Table 23: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Knee Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

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

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval

† Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

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

The efficacy and safety of XARELTO for prophylaxis of venous thromboembolism in acutely ill medical patients at risk for thromboembolic complications not at high risk of bleeding was evaluated in the MAGELLAN study (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically iLL patients comparing rivaroxabaN with enoxaparin [NCT00571649]). MAGELLAN was a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group efficacy and safety study comparing XARELTO to enoxaparin, in the prevention of VTE in hospitalized acutely ill medical patients during the in-hospital and post-hospital discharge period. Eligible patients included adults who were at least 40 years of age, hospitalized for an acute medical illness, at risk of VTE due to moderate or severe immobility, and had additional risk factors for VTE. The population at risk of VTE was required to have one or more of the following VTE risk factors, i.e. prolonged immobilization, age ≥75 years, history of cancer, history of VTE, history of heart failure, thrombophilia, acute infectious disease contributing to the hospitalization and BMI ≥35 kg/m^2). The causes for hospitalization included heart failure, active cancer, acute ischemic stroke, acute infectious and inflammatory disease and acute respiratory insufficiency. Patients were randomized to receive either XARELTO 10 mg once daily for 35 ±4 days starting in hospital and continuing post hospital discharge (n=4050) or enoxaparin 40 mg once daily for 10 ±4 days starting in hospital followed by placebo post-discharge (n=4051).

The major efficacy outcome in the MAGELLAN trial was a composite endpoint that included asymptomatic proximal deep venous thrombosis (DVT) in lower extremity, symptomatic

proximal or distal DVT in the lower extremity, symptomatic non-fatal pulmonary embolism (PE), and death related to venous thromboembolism (VTE).

A total of 6024 patients were evaluable for the major efficacy outcome analysis (2967 on XARELTO 10 mg once daily and 3057 on enoxaparin/placebo). The mean age was 68.9 years, with 37.1% of the subject population ≥ 75 years. VTE risk factors included severe immobilization at study entry (99.9%), D-dimer > 2X ULN (43.7%), history of heart failure (35.6%), BMI ≥ 35 kg/m^2 (15.2%), chronic venous insufficiency (14.9%), acute infectious disease (13.9%), severe varicosis (12.5%), history of cancer (16.2%), history of VTE (4.5%), hormone replacement therapy (1.1%), and thrombophilia (0.3%), recent major surgery (0.8%) and recent serious trauma (0.2%). The population was 54.7% male, 68.2% White, 20.4% Asian, 1.9% Black and 5.3% Other. Admitting diagnoses for hospitalization were acute infectious diseases (43.8%) followed by congestive heart failure NYHA class III or IV (33.2%), acute respiratory insufficiency (26.4%), acute ischemic stroke (18.5%) and acute inflammatory diseases (3.4%).

Table 24 shows the overall results from the prespecified, modified intent-to-treat (mITT) analysis for the efficacy outcomes and their components. This analysis excludes approximately 25% of the patients mainly due to no ultrasonographic assessment (13.5%), inadequate assessment at day 35 (8.1%), or lack of intake of study medication (1.3%).

Reference ID: 4947651

Table 24: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in the MAGELLAN Study

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2967 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=3057 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	131 (4.4%)	175 (5.7%)	0.77 (0.62, 0.96)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.5)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.5)	133 (4.4)	
VTE related death	19 (0.6)	30 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2938 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2993 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	78 (2.7)	82 (2.7)	0.97 (0.71, 1.31)
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	7 (0.2)	6 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	71 (2.4)	71 (2.4)	
VTE related death	3 (0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=3096 n (%)**	**N=3169 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	266 (8.6)	293 (9.2)	0.93 (0.80, 1.09)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.3)	133 (4.2)	
All-cause mortality	159 (5.1)	153 (4.8)	

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

Patients with bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months (19.4%) all had an excess of bleeding with XARELTO compared with enoxaparin/placebo. Therefore, patients meeting these criteria were excluded from the following analyses presented below.

Table 25 provides the efficacy results for the subgroup of patients not at a high risk of bleeding.

Table 25: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in patients not at a high risk of bleeding in the MAGELLAN Study*

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2419 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=2506 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	94 (3.9)	143 (5.7)	0.68 (0.53, 0.88)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (3.0)	110 (4.4)	
VTE related death	15 (0.6)	26 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2385 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2433 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	58 (2.4)	72 (3.0)	0.82 (0.58, 1.15)
Symptomatic non-fatal PE	5 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	6 (0.3)	4 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	52 (2.2)	62 (2.5)	
VTE related death	2 (<0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=2504 n (%)**	**N=2583 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	184 (7.3)	225 (8.7)	0.84 (0.70, 1.02)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (2.9)	110 (4.3)	
All-cause mortality	107 (4.3)	112 (4.3)	

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

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

14.6 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with CAD

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO for the reduction in the risk of stroke, myocardial infarction, or cardiovascular death in patients with coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) was derived from the double-blind, placebo-controlled Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS trial (COMPASS) [NCT10776424]. A total of 27,395 patients were evenly randomized to rivaroxaban 2.5 mg orally twice daily plus aspirin 100 mg once daily, rivaroxaban 5 mg orally twice daily alone, or aspirin 100 mg once daily alone. Because the 5 mg dose alone was not superior to aspirin alone, only the data concerning the 2.5 mg dose plus aspirin are discussed below.

Patients with established CAD or PAD were eligible. Patients with CAD who were younger than 65 years of age were also required to have documentation of atherosclerosis involving at least two vascular beds or to have at least two additional cardiovascular risk factors (current smoking, diabetes mellitus, an estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL per minute, heart failure, or non-lacunar ischemic stroke ≥1 month earlier). Patients with PAD were either symptomatic with ankle brachial index <0.90 or had asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%, a previous carotid revascularization procedure, or established ischemic disease of one or both lower extremities. Patients were excluded for use of dual antiplatelet, other non-aspirin antiplatelet, or oral anticoagulant therapies, ischemic, non-lacunar stroke within 1 month, hemorrhagic or lacunar stroke at any time, or eGFR <15 mL/min.

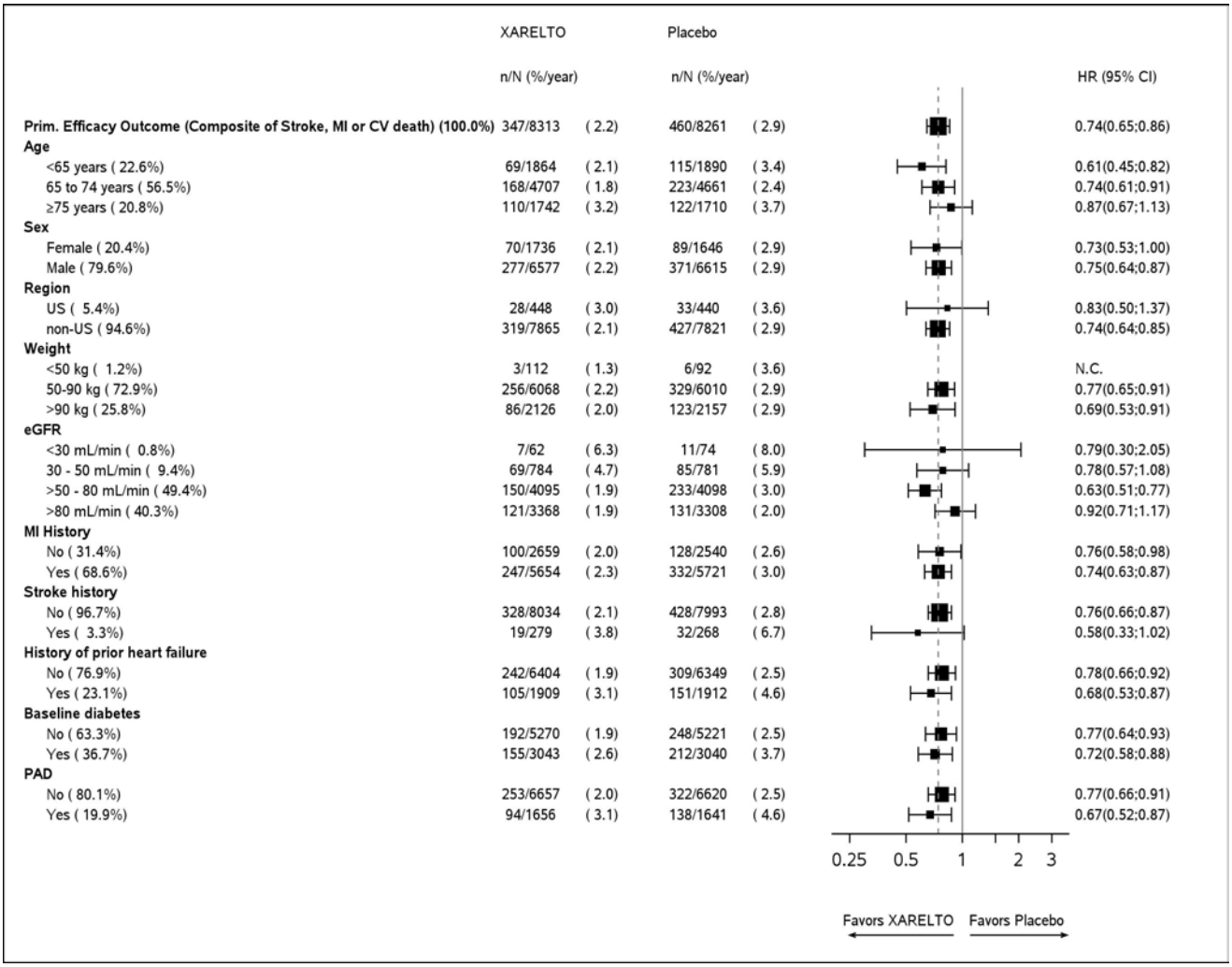
The mean age was 68 years and 21% of the subject population were ≥75 years. Of the included patients, 91% had CAD (and will be referred to as the COMPASS CAD population), 27% had PAD (and will be referred to as the COMPASS PAD population), and 18% had both CAD and PAD. Of the patients with CAD, 69% had prior MI, 60% had prior percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)/atherectomy/ percutaneous coronary intervention (PCI), and 26% had history of coronary artery bypass grafting (CABG) prior to study. Of the patients with PAD, 49% had intermittent claudication, 27% had peripheral artery bypass surgery or peripheral percutaneous transluminal angioplasty, 26% had asymptomatic carotid artery stenosis > 50%, and 4% had limb or foot amputation for arterial vascular disease.

The mean duration of follow-up was 23 months. Relative to placebo, XARELTO reduced the rate of the primary composite outcome of stroke, myocardial infarction or cardiovascular death: HR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.86; p=0.00004). In the COMPASS CAD population, the benefit was observed early with a constant treatment effect over the entire treatment period (see Table 26 and Figure 10).

A benefit-risk analysis of the data from COMPASS was performed by comparing the number of CV events (CV deaths, myocardial infarctions and non-hemorrhagic strokes) prevented to the number of fatal or life-threatening bleeding events (fatal bleeds + symptomatic non-fatal bleeds into a critical organ) in the XARELTO group versus the placebo group. Compared to placebo, during 10,000 patient-years of treatment, XARELTO would be expected to result in 70 fewer CV events and 12 additional life-threatening bleeds, indicating a favorable balance of benefits and risks.

The results in the COMPASS CAD population were consistent across major subgroups (see Figure 9).

Figure 9: Risk of Primary Efficacy Outcome by Baseline Characteristics in the COMPASS CAD Population (Intent-to-Treat Population)*



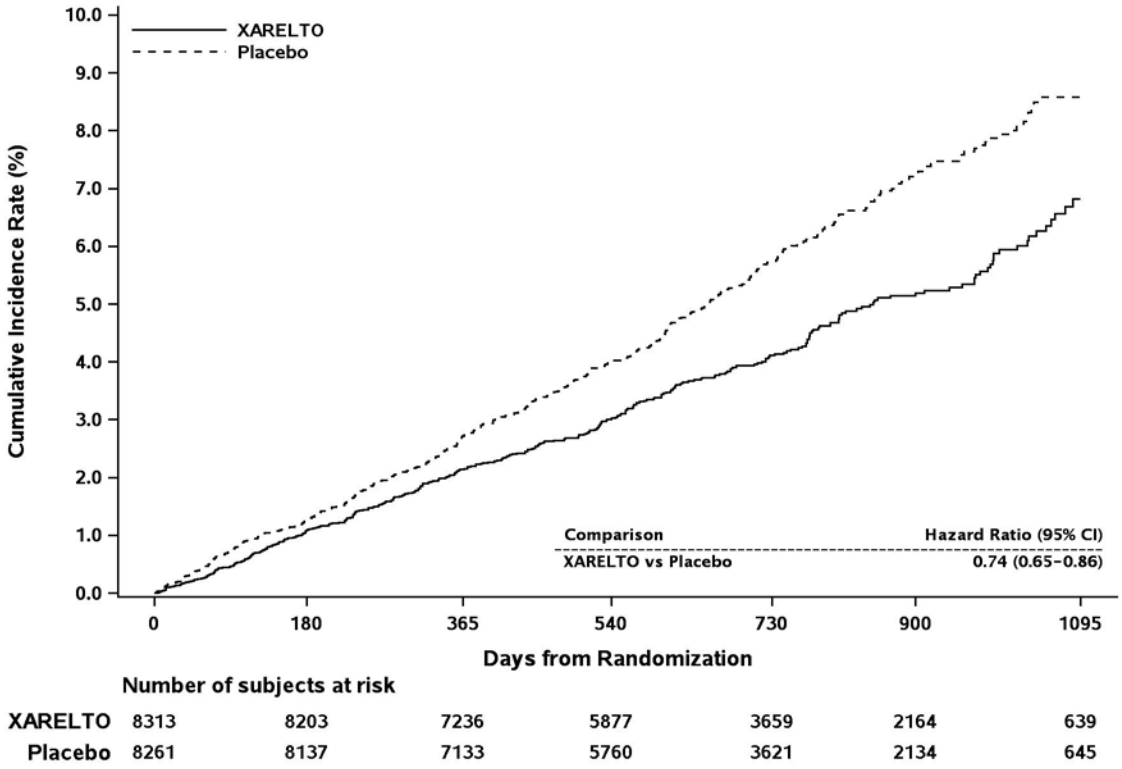
*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Table 26: Efficacy results from COMPASS CAD Population*

Event	XARELTO† N=8313		Placebo† N=8261		Hazard Ratio (95% CI)‡
	n (%)	Event Rate (%/year)	n (%)	Event Rate (%/year)	
Stroke, MI or CV death	347 (4.2)	2.2	460 (5.6)	2.9	0.74 (0.65, 0.86)
- Stroke	74 (0.9)	0.5	130 (1.6)	0.8	0.56 (0.42, 0.75)
- MI	169 (2.0)	1.1	195 (2.4)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
- CV death	139 (1.7)	0.9	184 (2.2)	1.1	0.75 (0.60, 0.93)
Coronary heart disease death, MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	299 (3.6)	1.9	411 (5.0)	2.6	0.72 (0.62, 0.83)
- Coronary heart disease death§	80 (1.0)	0.5	107 (1.3)	0.7	0.74 (0.55, 0.99)
- Ischemic stroke	56 (0.7)	0.3	114 (1.4)	0.7	0.49 (0.35, 0.67)
- Acute limb ischemia#	13 (0.2)	0.1	27 (0.3)	0.2	0.48 (0.25, 0.93)
CV death,¶ MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	349 (4.2)	2.2	470 (5.7)	3.0	0.73 (0.64, 0.84)
All-cause mortality	262 (3.2)	1.6	339 (4.1)	2.1	0.77 (0.65, 0.90)

* intention to treat analysis set, primary analyses.
† Treatment schedule: XARELTO 2 5 mg twice daily vs placebo. All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.
‡ XARELTO vs. placebo.
§ Coronary heart disease death: death due to acute MI, sudden cardiac death, or CV procedure.
¶ CV death includes CHD death, or death due to other CV causes or unknown death.
# Acute limb ischemia is defined as limb-threatening ischemia leading to an acute vascular intervention (i.e., pharmacologic, peripheral arterial surgery/reconstruction, peripheral angioplasty/stent, or amputation).
CHD: coronary heart disease, CI: confidence interval; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction

Figure 10: Time to First Occurrence of Primary Efficacy Outcome (Stroke, Myocardial Infarction, Cardiovascular Death) in the COMPASS CAD Population*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.
CI: confidence interval

14.7 Reduction of Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Patients with PAD, Including Patients after Lower Extremity Revascularization due to Symptomatic PAD

The efficacy and safety of XARELTO 2.5 mg orally twice daily versus placebo on a background of aspirin 100 mg once daily in patients with PAD were evaluated in the COMPASS study (n=4996) and will be referred to as the COMPASS PAD population *[see Clinical Studies (14.6)]*.

The efficacy and safety of XARELTO were also evaluated for the reduction in the risk of the composite endpoint of myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death, acute limb ischemia (ALI), and major amputation of a vascular etiology in patients undergoing a lower extremity infrainguinal revascularization procedure due to symptomatic peripheral artery disease (PAD) in the double-blinded, placebo-controlled Vascular Outcomes studY of ASA alonG with rivaroxaban in Endovascular or surgical limb Revascularization for peripheral artery disease (PAD) trial (VOYAGER) [NCT02504216]. A total of 6,564 patients were equally randomized to

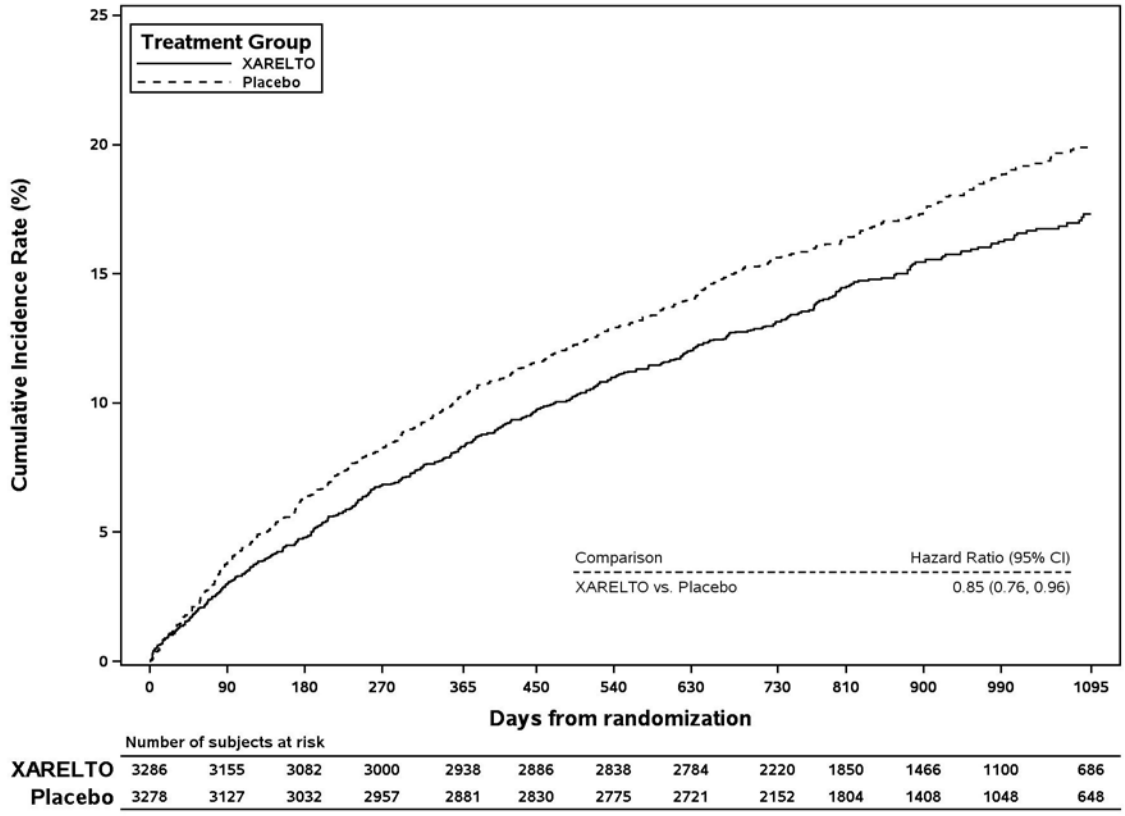
XARELTO 2.5 mg orally twice daily vs placebo on a background therapy of aspirin 100 mg once daily.

Eligible patients included adults who were at least 50 years of age with documented moderate to severe symptomatic lower extremity atherosclerotic PAD who had a successful peripheral surgical procedure and/or endovascular procedure with or without clopidogrel (up to a maximum of 6 months was allowed; median duration of therapy was 31 days). Patients had either a prior history of limb revascularization with ankle brachial index ≤0.85 or no prior history of limb revascularization with ankle brachial index ≤0.80. Patients in need of dual antiplatelet for >6 months, or any additional antiplatelet other than aspirin and clopidogrel, or oral anticoagulant, as well as patients with a history of intracranial hemorrhage, stroke, or transient ischemic attack (TIA), or patients with eGFR <15 mL/min were excluded.

The mean age was 67 years and 20% of the subject population was ≥75 years. Of the included patients, 35% had surgical revascularization, 47% had endovascular revascularization with clopidogrel, and 18% endovascular revascularization without clopidogrel. The median duration of follow-up was 30.8 months.

XARELTO 2.5 mg twice daily was superior to placebo in reducing the rate of the primary composite outcome of myocardial infarction, ischemic stroke, cardiovascular death, acute limb ischemia (ALI), and major amputation of a vascular etiology. The primary efficacy outcome and its components are provided in Table 27. The Kaplan-Meier plot for the primary efficacy outcome can be seen in Figure 11. The secondary efficacy outcomes were tested for superiority in a prespecified, hierarchical order and the first five of seven endpoints were significantly reduced in the rivaroxaban treatment arm (see Table 27). Compared to placebo during 10,000 patient-years of treatment, XARELTO would be expected to result in 181 fewer primary outcome events and 29 more TIMI major bleeding events, indicating a favorable balance of benefits and risks.

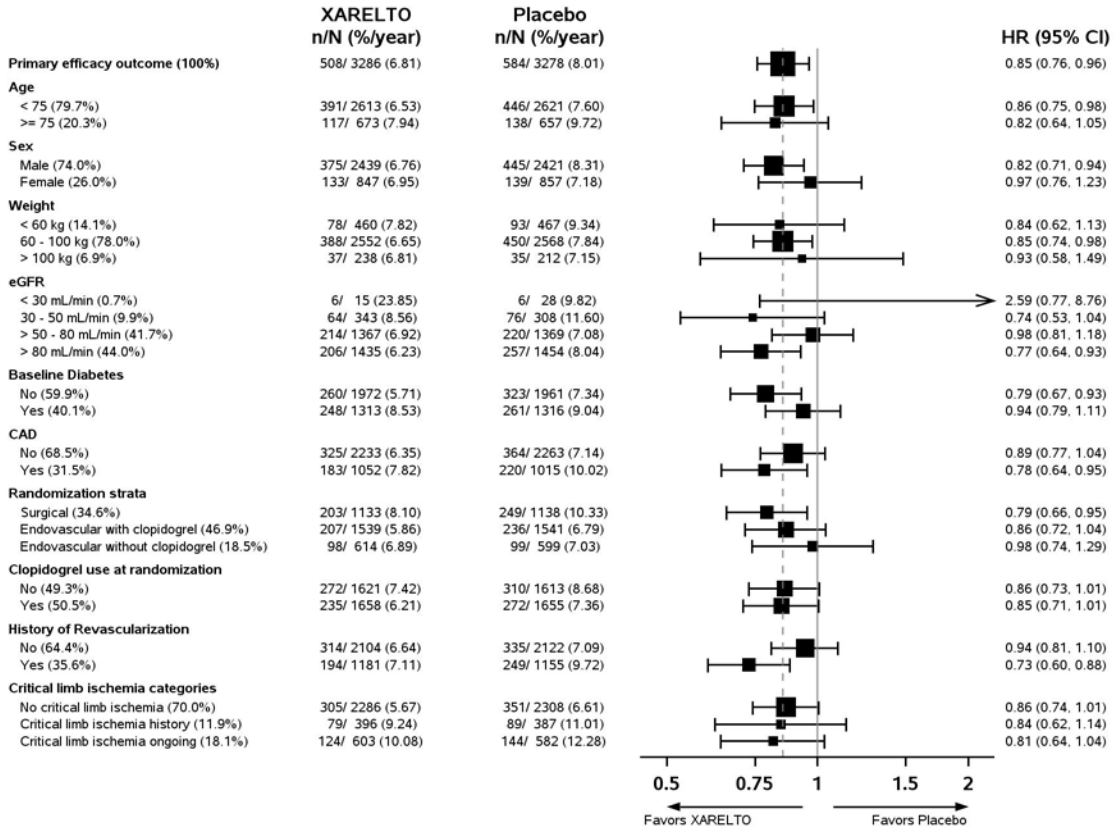
Figure 11: Time to First Occurrence of Primary Efficacy Outcome (Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, Cardiovascular Death, Acute Limb Ischemia, Major Amputation due to Vascular Origins) in VOYAGER*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Figure 12 shows the risk of primary efficacy outcome across major subgroups. Subgroup analyses must be interpreted cautiously, as differences can reflect the play of chance among a large number of analyses. The primary efficacy endpoint generally shows homogeneous results across subgroups.

Figure 12: Risk of Primary Efficacy Outcome by Baseline Characteristics in VOYAGER (Intent-to-Treat Population)*



*All patients received aspirin 100 mg once daily as background therapy.

Table 27 provides the efficacy event rates for the prespecified endpoints in VOYAGER and similar endpoints in the COMPASS PAD population.

Table 27: Efficacy Results in VOYAGER (Intent-to-Treat Population) and COMPASS PAD

	VOYAGER			COMPASS PAD		
	XARELTO N=3286	Placebo N=3278	Hazard Ratio (95% CI)* p-value†	XARELTO N=2492	Placebo N=2504	Hazard Ratio (95% CI)*
Outcome Components	Event Rate (%/year)			Event Rate (%/year)		
5-Component Outcome (Major thrombotic vascular events)‡	6.8	8.0	0.85 (0.76, 0.96) p=0.0085	3.4	4.8	0.71 (0.57, 0.87)
MI	1.7	1.9	0.88 (0.70, 1.12)	1.1	1.5	0.76 (0.53, 1.09)
Ischemic Stroke§	0.9	1.0	0.87 (0.63, 1.19)	0.5	0.9	0.55 (0.33, 0.93)
CV death¶	2.5	2.2	1.14 (0.93, 1.40)	1.4	1.7	0.82 (0.59, 1.14)
ALI	2.0	3.0	0.67 (0.55, 0.82)	0.4	0.8	0.56 (0.32, 0.99)
Major amputation of a vascular etiology#	1.3	1.5	0.89 (0.68, 1.16)	0.2	0.6	0.40 (0.20, 0.79)
VOYAGER Secondary Efficacy Outcomes Þ						
MI, ischemic stroke, CHD death,ß ALI, and major amputation due to vascular etiology	5.8	7.3	0.80 (0.71, 0.91) p=0.0008	2.8	4.2	0.66 (0.53, 0.83)
Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemiaà	8.4	9.5	0.88 (0.79, 0.99) p=0.028	N/A	N/A	N/A
Hospitalization for a coronary or peripheral cause of a thrombotic nature#	3.5	4.8	0.72 (0.62, 0.85) p<0.0001	1.7	2.9	0.58 (0.44, 0.77)
MI, ischemic stroke, all-cause mortality, ALI, and major amputation due to vascular etiology	8.2	9.3	0.89 (0.79, 0.99) p=0.029	4.8	6.0	0.80 (0.67, 0.96)
MI, all-cause stroke, CV death, ALI, and major amputation due to vascular etiology	6.9	8.1	0.86 (0.76, 0.96) p=0.010	3.4	4.9	0.70 (0.57, 0.86)
All-cause mortality	4.0	3.7	1.08 (0.92, 1.27)	2.8	3.1	0.91 (0.72, 1.16)
VTE eventsè	0.3	0.5	0.61 (0.37, 1.00)	0.2	0.3	0.67 (0.30, 1.49)

Efficacy endpoints in COMPASS PAD were analysed according to the pre-specified endpoints in VOYAGER when applicable.

* XARELTO vs. placebo.

† Two-sided p-values

‡ Major thrombotic vascular event is the composite of MI, ischemic stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology.

§ Ischemic stroke for VOYAGER included stroke of uncertain/unknown etiology whereas COMPASS only included ischemic stroke.

¶ CV death includes Coronary Heart Disease death, or death due to other CV causes or sudden cardiac arrest and unknown death.

Adjudicated events in VOYAGER and investigator reported events in COMPASS

Þ Secondary outcomes for VOYAGER were tested sequentially.

ß CHD death includes death due to sudden cardiac death, MI, or coronary revascularization procedure

à Unplanned index limb revascularization for recurrent limb ischemia was not captured in COMPASS study.

è Investigator reported in VOYAGER and adjudicated events in COMPASS

ALI=acute limb ischemia, CHD=coronary heart disease; CI=confidence interval, CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction, VTE=venous thromboembolism.

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

XARELTO for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and reduction in the risk of recurrent VTE was evaluated in the EINSTEIN Junior Phase 3 study [NCT02234843], a multicenter, open-label, active-controlled, randomized study in 500 pediatric patients from birth to less than 18 years with confirmed VTE. There were 276 children aged 12 to <18 years, 101 children aged 6 to <12 years, 69 children aged 2 to <6 years, and 54 children aged <2 years. Patients <6 months of age were excluded from enrollment if they were <37 weeks of gestation at birth, or had <10 days of oral feeding, or had a body weight of <2.6 kg.

Index VTE was classified as either central venous catheter-related VTE (CVC-VTE), cerebral vein and sinus thrombosis (CVST), and all other VTE including DVT and PE (non-CVC-VTE).

Patients received initial treatment with therapeutic dosages of unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), or fondaparinux for at least 5 days, and were randomized 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 20 mg daily dose in adults) or comparator group (UFH, LMWH, fondaparinux or VKA) for a main study treatment period of 3 months (or 1 month for children <2 years with CVC-VTE). A diagnostic imaging test was obtained at baseline and at the end of the main study treatment. When clinically necessary, treatment was extended up to 12 months in total (or up to 3 months in total for children <2 years with CVC-VTE).

Table 28 displays the primary and secondary efficacy results.

Table 28: Efficacy Results in EINSTEIN Junior Study – Full Analysis Set

Event	XARELTO* N=335 n (%) (95% CI)†	Comparator Group‡ N=165 n (%) (95% CI)†	XARELTO vs. Comparator Group Risk Difference (95% CI)§	XARELTO vs. Comparator Group Hazard Ratio (95% CI)
Primary efficacy outcome: Symptomatic recurrent VTE	4 (1.2) (0.4%, 3.0%)	5 (3.0) (1.2%, 6.6%)	-1.8% (-6.0%, 0.6%)	0.40 (0.11, 1.41)
Secondary efficacy outcome: Symptomatic recurrent VTE or asymptomatic deterioration on repeat imaging	5 (1.5) (0.6%, 3.4%)	6 (3.6) (1.6%, 7.6%)	-2.1% (-6.5%, 0.6%)	

* Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 20 mg daily dose in adults); randomized 2:1 (XARELTO: Comparator).
† Confidence intervals for incidence proportion were calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
‡ Unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux or VKA.
§ Confidence intervals for difference in incidence proportions were calculated by unstratified exact method according to Agresti-Min using the standardized test statistic and inverting a two-sided test.

Complete resolution of thrombus on repeat imaging without recurrent VTE occurred in 128 of 335 children (38.2%, 95% CI 33.0%, 43.5%) in the XARELTO group and 43 of 165 children (26.1%, 95% CI 19.8%, 33.0%) in the comparator group. Symptomatic recurrent VTE or major bleeding events occurred in 4 of 335 children (1.2%, 95% CI 0.4%, 3.0%) in the XARELTO group and 7 of 165 children (4.2%, 95% CI 2.0%, 8.4%) in the comparator group.

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

The efficacy and safety of XARELTO for thromboprophylaxis in pediatric patients with congenital heart disease who have undergone the Fontan procedure was evaluated in the UNIVERSE Phase 3 study [NCT02846532]. UNIVERSE was a prospective, open-label, active controlled, multicenter, 2-part study, designed to evaluate the single- and multiple-dose pharmacokinetic properties of XARELTO (Part A), and to evaluate the safety and efficacy of XARELTO when used for thromboprophylaxis for 12 months compared with aspirin (Part B) in children 2 to 8 years of age with single ventricle physiology who had the Fontan procedure. Patients in Part B were randomized 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 10 mg daily dose in adults) or aspirin (approximately 5 mg/kg). Patients with eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 were excluded.

The median time between Fontan procedure and the first dose of XARELTO was 4 (range: 2-61) days in Part A and 34 (range: 2-124) days in part B. In comparison, the median time to initiating aspirin was 24 (range 2-117) days.

Table 29 displays the primary efficacy results.

Table 29: Efficacy Results in UNIVERSE Study – Full Analysis Set

	Part A*	**Part B†**		
Event	**XARELTO N=12 n (%) (95% CI)‡**	**XARELTO§ N=64 n (%) (95% CI)‡**	**Aspirin§ N=34 n (%) (95% CI)‡**	**XARELTO vs. Aspirin Risk Difference (95% CI)¶**
Primary efficacy outcome: any thrombotic event	1 (8.3) (0.4%, 34.9%)	1 (1.6) (0.1%, 7.8%)	3 (8.8) (2.4%, 22.2%)	-7.3% (-21.7%, 1.1%)
Ischemic stroke	0 (0.0%, 23.6%)	0 (0.0%, 5.6%)	1 (2.9) 0.2%, 15.1%)	-2.9% (-16.2%, 2.9%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%, 23.6%)	1 (1.6) (0.1%, 7.8%)	0 (0.0%, 9.0%)	1.6% (-9.9%, 8.4%)
Venous thrombosis	1 (8.3) (0.4%, 34.9%)	0 (0.0%, 5.6%)	2 (5.9) (1.1%, 18.8%)	-5.9% (-20.6%, -0.1%)

* Part A: single arm; not randomized
† Part B: randomized 2:1 (XARELTO: Aspirin)
‡ Confidence intervals for incidence proportion were calculated by applying the method of Blyth-Still-Casella.
§ Treatment schedule: body weight-adjusted doses of XARELTO (exposures to match that of 10 mg daily dose in adults) or aspirin (approximately 5 mg/kg)
¶ Confidence intervals for difference in incidence proportions were calculated by unstratified exact method according to Agresti-Min using the standardized test statistic and inverting a two-sided test.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

- 2.5 mg tablets are round, light yellow, and film-coated with a triangle pointing down above a "2.5" marked on one side and "Xa" on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

  NDC 50458-577-60 Bottle containing 60 tablets

  NDC 50458-577-18 Bottle containing 180 tablets

  NDC 50458-577-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

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

  NDC 50458-580-30 Bottle containing 30 tablets

  NDC 50458-580-90 Bottle containing 90 tablets

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

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

  NDC 50458-578-30 Bottle containing 30 tablets

  NDC 50458-578-90 Bottle containing 90 tablets

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

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

  NDC 50458-579-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-579-90	Bottle containing 90 tablets
NDC 50458-579-89	Bulk bottle containing 1000 tablets
NDC 50458-579-10	Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

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

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

XARELTO® (rivaroxaban) for oral suspension is available in the strength and package listed below:

NDC 50458-575-01	Supplied as white to off-white granules in an amber glass bottle containing 155 mg rivaroxaban packaged with two oral dosing syringes. After reconstitution with 150 mL of purified water, 1 mL of the suspension contains 1 mg rivaroxaban.

Discard reconstituted suspension after "Discard after" date written on the bottle.

Storage of tablets, granules and reconstituted suspension:

Store at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not freeze the granules or reconstituted suspension.

Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

For the tablets, advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

For the suspension, advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Instructions for Patient Use

- Advise patients to take XARELTO only as directed.
- Remind patients to not discontinue XARELTO without first talking to their healthcare professional.

Adults

- Advise patients with atrial fibrillation to take XARELTO once daily with the evening meal.
- Advise patients for initial treatment of DVT and/or PE to take XARELTO 15 mg or 20 mg tablets with food at approximately the same time every day *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Advise patients who are at a continued risk of recurrent DVT and/or PE after at least 6 months of initial treatment, to take XARELTO 10 mg once daily with or without food *[see Dosage and Administration (2.1)].*
- Advise patients who cannot swallow the tablet whole to crush XARELTO and combine with a small amount of applesauce followed by food *[see Dosage and Administration (2.6)]*.
- For patients requiring an NG tube or gastric feeding tube, instruct the patient or caregiver to crush the XARELTO tablet and mix it with a small amount of water before administering via the tube *[see Dosage and Administration (2.6)]*.
- If a dose is missed, advise the patient according to the instructions in the Full Prescribing Information based on their dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Pediatric Patients

- The adult caregiver should administer the dose. Advise caregivers to use the syringes provided in the original carton.
- Advise the caregiver whether the dose needs to be taken with food or not *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Advise the caregiver the tablet must not be split in an attempt to provide a fraction of a tablet dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- If a child vomits or spits up the dose within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the child vomits more than 30 minutes after the dose is taken, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled. If a child vomits or spits up the dose repeatedly, the caregiver should contact the child's doctor right away *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- For children who are unable to swallow whole tablets, XARELTO oral suspension may be used.
- If a dose is missed, advise the patient according to the instructions in the Full Prescribing Information based on their dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Bleeding Risks

- Advise patients to report any unusual bleeding or bruising to their physician. Inform patients that it might take them longer than usual to stop bleeding, and that they may bruise and/or bleed more easily when they are treated with XARELTO *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- If patients have had neuraxial anesthesia or spinal puncture, and particularly, if they are taking concomitant NSAIDs or platelet inhibitors, advise patients to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematoma, such as back pain, tingling, numbness (especially in the lower limbs), muscle weakness, and stool or urine incontinence. If any of these symptoms occur, advise the patient to contact his or her physician immediately *[see Boxed Warning]*.

Invasive or Surgical Procedures

Instruct patients to inform their healthcare professional that they are taking XARELTO before any invasive procedure (including dental procedures) is scheduled.

Concomitant Medication and Herbals

Advise patients to inform their physicians and dentists if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs or herbals, so their healthcare professionals can evaluate potential interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy and Pregnancy-Related Hemorrhage

- Advise patients to inform their physician immediately if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

- Advise pregnant women receiving XARELTO to immediately report to their physician any bleeding or symptoms of blood loss *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Lactation

Advise patients to discuss with their physician the benefits and risks of XARELTO for the mother and for the child if they are nursing or intend to nurse during anticoagulant treatment *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

Advise patients who can become pregnant to discuss pregnancy planning with their physician *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Active Ingredient Made in Germany

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

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© 2011-2021 Janssen Pharmaceutical Companies

XARELTO®フィルムコーティング錠
2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg

XARELTO® ドライシロップ

米国添付文書

2022 年 1 月米国食品医薬品局ウェブサイト改訂版

本添付文書の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 11
- Section 14.9（臨床試験）：Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防に係る記載

処方者向け情報における重要点

以下の情報は、XARELTO®を、安全かつ有効に使用する上で必要な情報をすべて網羅していないので、XARELTO®の処方者向け情報全体を確認すること。

XARELTO®（リバーロキサバン）経口錠：

XARELTO®（リバーロキサバン）FOR ORAL SUPENSION（以下、ドライシロップ）

米国における初回承認： 2011 年

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

及び、（B）脊髄/硬膜外血腫

処方者向け情報の記載も参照のこと

（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止は血栓性イベントの発現リスクを増加させる。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、リスク低減のために、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

（B）脊椎/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）。

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと。抗凝固療法を実施中又は実施する必要がある患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

----------最近の主な改訂箇所----------

効能又は効果（1.7, 1.8）	2021 年 8 月
効能又は効果（1.9, 1.10）	2021 年 12 月
用法及び用量（2.1）	2021 年 8 月
用法及び用量（2.2, 2.3, 2.5, 2.6, 2.7）	2021 年 8 月
警告及び使用上の注意(5.4, 5.5)	2021 年 12 月

----------効能又は効果----------

本剤は第Ｘa 因子阻害剤であり、以下の「効能又は効果」に対して用いる。

- 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減（「効能又は効果（1.1）」の項参照）
- 深部静脈血栓症（DVT）の治療（「効能又は効果（1.2）」の項参照）
- 肺塞栓症（PE）の治療（「効能又は効果（1.3）」の項参照）
- DVT 又は PE の再発リスクの低減（「効能又は効果（1.4）」の項参照）
- 膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制（「効能又は効果(1.5）」の項参照）
- 急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制（「効能又は効果（1.6）」の項参照）
- 冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減（「効能又は効果(1.7）」の項参照）
- 末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減（「効能又は効果(1.8）」の項参照）
- 生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減（1.9）
- 2 歳以上の Fontan 手術後の先天性心疾患患者における血栓予防(1.10)

----------用法及び用量----------

- 非弁膜症性心房細動：本剤 15mg 又は 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE の治療：
  初期治療期 21 日間は、本剤 15mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。初期治療期後の継続治療として、本剤 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE のリスクが継続している患者における DVT 及び/又は PE の再発リスクの低減：
  6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後、本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制：
  本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制：

本剤 10mg を 1 日 1 回、入院中及び退院後、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。推奨投与期間は、全体で 31～39 日間である（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

- CAD 又は PAD 患者：
  本剤 2.5mg を 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回投与との併用下で、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 小児患者：
  「処方者向け情報」における推奨用量（「用法及び用量（2.2）」の項参照）

----------剤型及び含量----------

- 錠剤： 2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg（「剤型及び含量（3）」の項参照）
- ドライシロップ: 1mg/mL に懸濁したドライシロップ（「剤型及び含量（3）」の項参照）

----------禁忌----------

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「禁忌（4）」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（「禁忌（4）」の項参照）

----------警告及び使用上の注意----------

- 出血リスク：
  本剤は、致死的な出血に至る重篤な出血を引き起こすおそれがある。リバーロキサバンに対する中和剤が利用可能である。（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）
- 妊娠に関連する出血：
  出産時の出血及び急速遂娩をもたらすおそれがあるので、妊婦には慎重に投与すること。（「警告及び使用上の注意（5.7）」及び「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。
- 人工心臓弁置換術施行患者：
  本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.8）」の項参照）。
- 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査すべてが陽性の患者における血栓症のリスクの増加：本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.10）」の項参照）。

----------副作用----------

- 最も頻度の高い（頻度＞5%）副作用は出血である（「副作用（6.1）」の項参照）。
- 小児患者において最も頻度の高い（頻度＞10%）副作用は、出血、咳嗽、嘔吐、胃腸炎である（「副作用（6.1）」の項参照）。

副作用が疑われる場合の連絡先：
Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

----------相互作用----------

- チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.2、7.3）」の項参照）。
- 他の抗凝固剤：併用を避けること（「相互作用（7.4）」の項参照）。

----------特殊集団における使用----------

- 腎機能障害：投与を避けるか、用量調節を行うこと（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
- 肝機能障害：中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者、凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

「患者に提供する情報（17）」及び「Medication Guide」（省略）を参照すること。

改訂：2022 年 1 月

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加（B）脊髄/硬膜外血腫

1 効能又は効果
- 1.1 非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減
- 1.2 深部静脈血栓症（DVT）の治療
- 1.3 肺塞栓症（PE）の治療
- 1.4 深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減
- 1.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制
- 1.6 出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 1.7 冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減
- 1.8 末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減
- 1.9 小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減
- 1.10 Fontan手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

2 用法及び用量
- 2.1 成人において推奨する用法及び用量
- 2.2 小児において推奨する用法及び用量
- 2.3 他の抗凝固剤との切り替え
- 2.4 手術及びその他のインターベンション時における投与の中断
- 2.5 飲み忘れ
- 2.6 投与方法のオプション
- 2.7 Xareltoドライシロップの使用方法

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
- 5.1 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
- 5.2 出血リスク
- 5.3 脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺
- 5.4 腎機能障害のある患者における使用
- 5.5 肝機能障害のある患者に対する使用
- 5.6 チトクロームP450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及びCYP3Aを強力に誘導し、P-gpも誘導する薬剤との併用
- 5.7 妊娠に関連する出血リスク
- 5.8 人工心臓弁置換術施行患者
- 5.9 血行動態が不安定な肺塞栓症（PE）患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要なPE患者
- 5.10 抗リン脂質抗体症候群の3つの検査がすべて陽性の患者における血栓症のリスク増加

6 副作用
- 6.1 臨床試験における使用経験
- 6.2 市販後における使用経験

7 相互作用
- 7.1 一般的な阻害及び誘導特性
- 7.2 チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤
- 7.3 CYP3A及び輸送体たん白に対する誘導剤
- 7.4 抗凝固剤、NSAIDs及びアスピリン

8 特殊集団における使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖能を有する女性及び男性
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学的効果
- 12.3 薬物動態
- 12.6 QT/QTc延長

13 非臨床毒性
- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

14 臨床試験
- 14.1 NVAFにおける脳卒中の発症抑制
- 14.2 DVT及び／又はPEの治療
- 14.3 DVT及び／又はPEの再発リスクの低減
- 14.4 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者におけるDVTの発症抑制
- 14.5 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 14.6 CAD患者における主要な心血管イベントの発現リスクの低減
- 14.7 PAD患者（症候性PADに対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減
- 14.8 小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

14.9 Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防
16 供給製剤、保存及び取扱い上の注意
17 患者に提供する情報

処方者向け情報

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
（B）脊髄/硬膜外血腫

A. 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.3、2.4）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

B. 脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある。脊髄を介した処置を行う患者では、これらのリスクを考慮すること。これらの患者で脊髄又は硬膜外の血腫発現リスクを高める要因として、以下のものがある。

- 硬膜外留置カテーテルの使用
- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、抗血小板剤、他の抗凝固剤等、止血に影響を及ぼす薬剤の併用投与
- 血管損傷を伴う、あるいは頻回の脊椎・硬膜外穿刺の経験
- 脊椎手術又は脊柱変形の経験
- 本剤の投与と脳脊髄幹麻酔の実施時期について至適な間隔は明らかでない

（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

血栓症の発症抑制を目的とする抗凝固療法を実施中又は実施予定の患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

1　効能又は効果

1.1　非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減

本剤は「成人非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中又は全身性塞栓症発症リスクの低減」の効能又は効果を有する。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減効果に関して、十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合における本剤のワルファリンに対する相対的な有効性にかかわるデータは限られている（「臨床試験（14.1）」の項参照）。

1.2　深部静脈血栓症（DVT）の治療

本剤は「深部静脈血栓症（DVT）の治療」の効能又は効果を有する。

1.3　肺塞栓症（PE）の治療

本剤は「肺塞栓症（PE）の治療」の効能又は効果を有する。

1.4　深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減

本剤は「6 ヵ月間以上継続した初期治療完了後においても、深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症（PE）の再発リスクが継続する成人患者における DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減」の効能又は効果を有する。

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

本剤は「股関節置換術又は膝関節置換術施行成人患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制」の効能又は効果を有する。

1.6　出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

本剤は「急性内科疾患のために入院した患者で、中等度又は重度の活動性の制限があり、また静脈血栓塞栓症（VTE）に関する他の危険因子があることから、血栓塞栓性合併症のリスクがある一方で、出血リスクは高くない成人における入院中及び退院後の VTE 及び VTE 関連死の発症抑制」の効能又は効果を有する（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照。

1.7　冠動脈疾患（CAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

本剤は「CAD の成人患者における、アスピリンとの併用による主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）の発現リスクの低減」の効能及び効果を有する。

1.8　末梢動脈疾患（PAD）の患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減

本剤は「PAD の成人患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における、アスピリンとの併用による主要な血栓性血管イベント（心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性肢虚血及び血管系の原因による大切断）の発現リスクの低減」の効能及び効果を有する。

1.9　小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

本剤は、生後～18 歳未満で非経口抗凝固薬による初期治療を 5 日間以上受けた小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減の効能・効果を有する。

1.10 Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

本剤は、2 歳以上の小児で Fontan 手術後の先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防の効能・効果を有する。

2　用法及び用量

2.1　成人において推奨する用法及び用量

表 1　成人において推奨する用法及び用量

効能又は効果	腎機能*	用法及び用量	食事／タイミング†
非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中発症リスクの低減	CL_{CR} ＞50mL/min	20mg 1 日 1 回	夕食後投与
	CL_{CR} ≦50mL/min‡	15mg 1 日 1 回	夕食後投与
深部静脈血栓症（DVT）の治療及び／又は肺塞栓症（PE）の治療	CL_{CR} ≧15mL/min‡	15mg 1 日 2 回 21 日間投与後は、20mg 1 日 1 回に移行	毎日同時刻に食後投与
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）のリスクが継続する患者における再発リスクの低減	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回 6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制			
-股関節置換術施行患者§	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、35 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける。	
-膝関節置換術施行患者§	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、12 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける	
出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	CL_{CR} ≧15mL/min‡	10mg 1 日 1 回、入院中及び退院後の投与、推奨投与期間は全体で 31～39 日間	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜15mL/min	使用を避ける。	

効能又は効果	腎機能*	用法及び用量	食事／タイミング†
CAD 患者における主要な心血管イベント（心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）のリスクの低減	CL_{CR} に基づく用量の調整は不要	2.5mg 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回と併用	食事の有無を問わない。
PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後の患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減	CL_{CR} に基づく用量の調整は不要	2.5mg 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回と併用 下肢血行再建術後に治療を開始する場合、止血を確認してから開始する。	食事の有無を問わない。

＊　＊ CL_{CR} は、実際の体重に基づいて計算する（「警告及び使用上の注意（5.4）」及び「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
† 臨床薬理（12.3）の項参照
‡ CL_{CR} 30mL/min 未満の患者については検討されていないが、本剤の投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～<50mL/min）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
§ 用法及び用量（2.4）の項参照

2.2 小児において推奨する用法及び用量

小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減

表 2 生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減に対する推奨用量

剤形	体重 (kg)	XARELTO 1mg＝懸濁したドライシロップ 1mL			
		1回あたり投与量 (mg)			1日用量‡ (mg)
		1日1回§	1日2回§	1日3回§	
ドライシロップ	2.6～2.9			0.8	2.4
	3～3.9			0.9	2.7
	4～4.9			1.4	4.2
	5～6.9			1.6	4.8
	7～7.9			1.8	5.4
	8～8.9			2.4	7.2
	9～9.9			2.8	8.4
	10～11.9			3.0	9.0
	12～29.9		5		10
ドライシロップ又は錠剤	30～49.9	15			15
	≧50	20			20

＊　本剤の投与は、非経口抗凝固薬による初期治療が 5 日間以上なされた後に開始すること。
†　生後 6 ヵ月未満の患者の場合、本剤の投与開始時において、以下の基準を満たすこと：
出生時在胎週数 37 週以上、経口栄養の期間が 10 日以上、体重 2.6kg 以上。

‡　投与量はすべて成人に 20mg を投与した場合と同じ曝露量が得られるように設定されたものであるため、経口栄養又は食事と共に投与すること。

§　1 日 1 回投与では約 24 時間おき、1 日 2 回投与では約 12 時間おき、1 日 3 回投与では約 8 時間おきに投与すること。

以下に該当する生後 6 ヵ月未満の患者集団における本剤の投与については検討しておらず正確に規定できないため、投与は推奨されない。

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

吸収を高めるため、経口栄養又は食事と共に投与すること。

特に 12kg 未満の小児患者では体重をモニタリングし、治療用量を維持できるよう投与量を定期的に見直すこと。

（2 歳未満のカテーテル関連血栓症の小児を除く）すべての小児患者：　本剤の投与を 3 ヵ月以上継続する。必要に応じて 12 ヵ月まで投与を継続することができるが、3 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

2 歳未満のカテーテル関連血栓症の小児患者：　本剤の投与を 1 ヵ月以上継続する。必要に応じて 3 ヵ月まで投与を継続することができるが、1 ヵ月以降の本剤継続の可否は、症例ごとに血栓の再発リスク並びに潜在的な出血リスクを考慮して決定すること。

Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防

表 3　Fontan 手術後の小児 CHD 患者における血栓予防に対する推奨用量

剤形	体重	XARELTO 1mg＝懸濁したドライシロップ 1mL		
		1回あたり投与量 (mg)		1日用量* (mg)
		1日1回†	1日2回†	
ドライシロップ	7～7.9		1.1	2.2
	8～9.9		1.6	3.2
	10～11.9		1.7	3.4
	12～19.9		2	4
	20～29.9		2.5	5
	30～49.9	7.5		7.5
ドライシロップ又は錠剤	≧50	10		10

＊ 投与量はすべて成人に 10mg を投与した場合と同じ曝露量が得られるように設定されたものであるため、食事の有無に関わらず投与してよい。

† 1 日 1 回投与では約 24 時間おき、1 日 2 回投与では約 12 時間おきに投与すること。

小児患者における投与

食事の影響

小児の VTE 治療では、吸収を高めるため食事と共に投与すること。

Fontan 手術後の血栓予防に対する服用に際しては、食事の有無を問わない。

*嘔吐又は吐出：*投与 30 分以内に本剤を吐き出したり嘔吐した場合は、その回の量を追加服用させること。投与 30 分以上後に嘔吐した場合は、追加服用させず、次回の服用時刻に 1 回分を服用させること。患者が嘔吐や吐出を繰り返す場合、介護者は直ちに主治医に連絡すること。

*錠剤：*Xarelto 錠を分割して錠剤用量としないこと。

10mg、15mg、20mg 錠剤をそのまま服用することが困難な小児患者には、ドライシロップを懸濁して投与すること。小児における 2.5mg 錠の使用は推奨されない（「特殊集団における使用（8.4）」の項参照）。

腎機能障害の小児患者における使用

1 歳以上の患者

- 軽度の腎機能障害（eGFR：50～≦80mL/min/1.73 m^2）：用量調節は不要である
- 中等度又は高度の腎機能障害：（eGFR：＜50mL/min/1.73 m^2）：臨床データが限られているため、投与を避けること

同位体希釈質量分析（IDMS）で追跡可能な校正がされた酵素法で血清クレアチニン（SCr）を測定する場合、以下の修正された Schwartz の式で推算糸球体ろ過量（eGFR）を求める。
eGFR（Schwartz）= 0.413 *身長(cm) / SCr mg/dL

IDMS で追跡可能な校正がされていない通常法で SCr を測定する場合（従来の Jaffé 法など）、eGFR は以下の Schwartz の式から求める。

eGFR（mL/min/1.73 m^2）= k *身長(cm) / SCr mg/dL

k は比例定数：

k=0.55　1 歳～13 歳の小児

k=0.55　13 歳超～18 歳未満の女児

k=0.70　13 歳超～18 歳未満の男児

1歳未満の患者

血清クレアチニンにより腎機能を判定する。血清クレアチニン値が97.5パーセンタイル値を超える 1 歳未満の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の使用は避けること。

表4　1歳未満の小児における血清クレアチニン基準値

年齢	97.5パーセンタイル血清クレアチニン値 (mg/dL)	97.5パーセンタイルレアチニン値 (μmol/L)
2週	0.52	46
3週	0.46	41
4週	0.42	37
2ヵ月	0.37	33
3ヵ月	0.34	30
4～6ヵ月	0.34	30
7～9ヵ月	0.34	30
10～12ヵ月	0.36	32

2.3　他の抗凝固剤との切り替え

ワルファリンからの切り替え

ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が成人患者で 3.0、小児患者で 2.5 を下回ることを確認した後に、直ちに本剤の投与を開始し、抗凝固療法が適切に継続されるようにすること。

ワルファリンへの切り替え

・　成人

本剤からワルファリンへの切り替えの指標となる臨床試験のデータはない。本剤はPT-INRに影響を及ぼすので、ワルファリンと本剤の併用期間中は、適切なワルファリンの用量を決定する上でPT-INRは有用な指標とならないおそれがある。本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に非経口の抗凝固剤をワルファリンと併用する方法がある。

・　小児

本剤からワルファリンに切り替える場合、十分な抗凝固作用が維持されるよう、ワルファリンの初回投与から少なくとも 2 日間は本剤投与を継続すること。本剤とワルファリンを 2 日間併用した後、次の本剤投与予定時間より前に INR を測定し、INR が 2.0 以上になるまで本剤とワルファリンの併用投与を継続することが推奨される。

本剤の投与終了後は、本剤の最終投与から 24 時間経過した後であれば、PT-INR の値を信頼してよい。

ワルファリン以外の抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を受けており、作用の発現が速やかな抗凝固剤に切り替える成人及び小児患者には、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に他の抗凝固剤の初回投与（経口又は非経口投与）を行うこと（「相互作用（7.4）」の項参照）。

ワルファリン以外の抗凝固剤からの切り替え

ワルファリン以外の抗凝固剤（低分子量ヘパリン製剤、ワルファリン以外の経口抗凝固剤等）の投与を受けている成人及び小児患者には、次回の夕刻投与が予定された時間の 0～2 時間前に本剤の投与を開始し、それら薬剤の投与を中止すること。未分画ヘパリンの持続静注を受けている患者には、持続静注の中止後より、本剤の投与を開始すること。

2.4　手術及びその他のインターベンション時における投与の中断

手術及びその他の処置に伴う出血リスクを低減するために、本剤の投与を中止しなければならない場合には、出血リスクを低減するために、遅くとも処置の開始 24 時間前までに本剤の投与を中止すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。本剤の最終投与後 24 時間経過するまで処置を遅らせることについて判断する際には、手術の緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、本剤の治療効果の発現が速やかであることに留意した上で、手術やその他の処置後、出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。手術中又は術後に本剤の経口投与が困難な場合は、非経口抗凝固剤の投与を考慮すること。

2.5　飲み忘れ

成人

- 2.5mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、次の投与時間に 1 回分の推奨用量の 2.5mg を服用させること。
- 15mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：1 日あたり 30mg の用量を維持できるように、直ちに本剤を服用させること。一度に 15mg 錠を 2 錠服用させてもよい。
- 20mg、15mg 又は 10mg 1 日 1 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に直ちに服用させること。飲み忘れの場合であっても、同日中に 2 回分を服用させないこと。

小児

・ 1 日 1 回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に 2 回分を服用せず、次の服用時刻に 1 回分を服用するよう指導すること。

・ 1 日 2 回投与時に朝の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、夕方に 2 回分を服用させてもよい。夕方の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。

・ 1 日 3 回投与時に服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。

翌日からは決められた 1 日 1 回又は 2 回、3 回の服用を行うよう指導すること。

2.6 投与方法のオプション

錠剤をそのまま嚥下できない成人患者には、使用直前に本剤（全含量）を粉砕し、アップルソースと混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること。本剤 2.5mg 又は 10mg 錠については、服用に際して、食事の有無を問わない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による本剤（錠剤）の投与：粉砕した本剤（全含量）を 50mL の水に懸濁し、NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。本剤の吸収は、薬剤が放出される部位に依存し、胃より遠位側で投与した場合は吸収量が減り、曝露量が低下することがあるので、そのような投与は控えること。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと。本剤 2.5mg 又は 10mg 錠の投与後には、経腸栄養を行う必要はない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

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

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による本剤（Xarelto ドライシロップ）の投与：本剤（Xarelto ドライシロップ）は NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。投与後は水でチューブを洗浄する。

小児患者における VTE の治療又は再発リスクの低減では、吸収を高めるために投与後に直ちに経腸栄養を行うこと。Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防については、投与後に経腸栄養を行う必要はない。

In vitro 適合性試験において、本剤の懸濁液は PVC、ポリウレタン、シリコン NG チューブを通じて投与できることが示された。

2.7 Xarelto ドライシロップの使用方法

本剤は香料（Flavor sweet and creamy）を含有しているので、香料を加えないこと。

調剤前の懸濁

- すべての顆粒がスムーズに流れるまで、ボトルを軽くたたく。
- 懸濁用精製水 150mL を加える。
- 60 秒間振る。全ての顆粒が湿潤し、懸濁液が均一であることを確認する。
- ボトルの口にアダプターを押し込み、ボトルにキャップをする。
- 懸濁液は 60 日以内に使用する。
- ボトルとカートンに「廃棄」の日付を記入する。

調剤方法

- 元のボトルで調剤する。
- ボトルを真っ直ぐに立て、元のカートンに同梱されているシリンジで調剤する。

溶解後の懸濁液は 20℃～25℃（68℉～77℉）の室温で保管する。15℃～30℃（59℉～86℉）の範囲における逸脱は許容される。凍結しないこと。

薬剤師は、適切な使用について介護者に助言することが望ましい。患者本人又は介護者に「患者向けガイド（Medication Guide）」及び「使用上の注意（Instructions for Use）」を確認するよう指導すること。

3　剤型及び含量

- Xarelto®2.5mg 錠は円形、淡黄色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「2.5」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®20mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。
- ドライシロップ：白色～オフホワイトの顆粒。溶解後、香料を含有する濃度 1mg/mL の白色～オフホワイトの不透明な液体が得られる。

4　禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症（アナフィラキシー反応等）の既往歴のある患者（「副作用（6.2）」の項参照）

5　警告及び使用上の注意

5.1　本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

適切な他の抗凝固療法が行われない場合は、本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤からワルファリンへの切り替え時に脳卒中発現率の増加が認められた。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.3、2.4）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

5.2　出血リスク

本剤は出血の危険性を増大させ、致死的な出血に至る重篤な出血を生じるおそれがある。出血の危険性が増大している患者に本剤を投与する場合、出血リスクと血栓性イベントの発現リスクを評価すること。

失血の徴候又は症状が認められた場合には、速やかに評価し、血液交換の必要性を考慮すること。病理学的要因を伴う出血が認められた患者に対しては、本剤の投与を中止すること。20～45 歳の健康成人における本剤の消失半減期は 5～9 時間である。

止血に影響を及ぼす薬剤（アスピリン、$P2Y_{12}$受容体阻害型の抗血小板剤、抗血小板剤 2 剤併用療法、他の抗血栓剤、線溶療法、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）（「相互作用（7.4）」の項参照）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤等）との併用により、出血の危険性が増大する。

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが既知である薬剤との併用により、リバーロキサバンの曝露量が増加し、出血の危険性が増大する（「相互作用（7.2）」の項参照）。

出血リスクの高い急性内科疾患患者における出血リスク

急性内科疾患患者において、初発の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制を目的として、本剤を使用する場合、以下の患者では、出血リスクが増大する。気管支拡張症及び肺空洞形成の既往歴、又は肺出血、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、過去 3 ヵ月間の活動性胃十二指腸潰瘍、過去 3 ヵ月間の出血の既往歴、又は抗血小板薬 2 剤併用療法の患者である。出血のリスクの高いこれらの急性内科疾患入院患者においては、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制のために、本剤を使用しないこと。

抗凝固作用の中和

リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）、活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）、又は組換え第Ⅶa 因子（rFⅦa）等の凝血促進作用のある拮抗剤の投与を考慮してもよいが、臨床試験での有効性及び安全性の評価は行われていない。リバーロキサバンの抗凝固作用を、凝固検査（PT、PT-INR 又は aPTT）又は抗第 Xa 因子（FXa）活性を用いてモニタリングすることは推奨されない。

5.3　脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

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

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

硬膜外留置又は髄腔内カテーテルは、本剤の最終投与後少なくとも半減期の 2 倍の時間が経過するまで（すなわち、20～45 歳の若年層患者では 18 時間、60～76 歳の高齢患者では 26 時間）は抜去しないこと（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 6 時間以上経過した後に行うこと。穿刺により血管損傷が認められた場合には、本剤の投与を 24 時間遅らせること。

脊椎/硬膜外麻酔あるいは鎮痛療法又は腰椎穿刺の実施下で抗凝固療法を行う場合は、正中背部痛、感覚・運動障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感等）、腸又は膀胱の機能障害等、神経学的障害の徴候及び症状の有無について観察を頻回に行うこと。これらの徴候又は症状が認められた場合には、速やかに医師に連絡するように指導すること。脊髄血腫を疑う徴候又は症状が認められた場合には、速やかに診断を行い、脊髄減圧術の考慮を含む処置を行うこと。なお、脊髄減圧術を行っても、神経学的後遺症が抑制又は緩和されないことがある。

5.4　腎機能障害のある患者における使用

非弁膜症性心房細動

臨床症状に応じて、定期的に腎機能を検査し、治療方法の調整を行うこと。すなわち、腎機能の低下が起こりやすいとみられる状況では、検査をより頻回に行うこと（「用法及び用量

（2.1）」の項参照）。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与量の調整又は中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発リスクの低減

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}） 30mL/min 未満の患者では、腎機能が正常である患者と比べ本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強する。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者における臨床データは限られているので、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者（透析患者を含む）に関するデータは得られていないため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

本剤の投与中に急性腎不全を発症した患者には、本剤の投与中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

小児患者

中等度又は重度の腎機能障害（eGFR <50 mL/min/1.73 m^2）を有する 1 歳以上の小児患者における臨床データは限られているため、本剤の投与は避けること。

血漿クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを上回る 1 歳未満の小児患者における臨床データは得られていないため、本剤の投与は避けること（「用法及び用量（2.2）」及び「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

5.5　肝機能障害のある患者に対する使用

重度の肝機能障害のある成人患者における本剤の臨床データはない。

中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者、及び凝固障害を伴う肝疾患の患者では、本剤の曝露量が増加し、出血リスクが増大するおそれがあるので、本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

肝機能障害を有する小児患者における本剤の臨床データはない。

5.6　チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.2）」の項参照）。

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.3）」の項参照）。

5.7　妊娠に関連する出血リスク

妊娠中の女性には、治療上の有益性が母体及び胎児に対して懸念される危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与すること。妊娠中の女性に対する本剤の投与についての検討は行われていない。本剤の抗凝固作用を標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。失血の徴候及び症状（ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の低下、血圧の低下、胎児ジストレス等）が認められた場合には、速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。

5.8　人工心臓弁置換術施行患者

GALILEO 試験において、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）施行患者では、抗血小板治療群の患者と比べて本剤群に割付けられた患者で死亡率及び出血率が高かったため、本剤の使用は推奨されない。その他の人工心臓弁置換術又は心臓弁術施行患者において本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、人工心臓弁置換術における本剤の使用は推奨されない。

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

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

5.10 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査がすべて陽性の患者における血栓症のリスク増加

抗リン脂質抗体症候群（APS）の 3 つの検査すべてが陽性の患者においては、本剤を含む直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の使用は推奨されない。APS 患者〔特に以下のすべてが陽性の患者（ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン、及び抗β2 グリコプロテイン I 抗体）〕で DOAC の治療を受けている患者では、ビタミン K 拮抗薬の治療と比較して、血栓性イベントの再発率が増加していた。

6　副作用

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

- 非弁膜症性心房細動患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加（「警告（Boxed Warning）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）
- 出血リスク（「警告及び使用上の注意（5.2、5.4、5.5、5.6、5.7）」の項参照）
- 脊髄/硬膜外血腫（「警告（Boxed Warning）」及び「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

既承認の効能又は効果に関する臨床開発において、34,947 例の成人被験者が本剤の投与を受けた。

出血

本剤の使用に伴い最も多く認められる副作用は、出血性合併症であった（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

NVAF

ROCKET AF 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 4.3%、ワルファリン群で 3.1%であった。治験薬投与の中止に至った非出血性有害事象の発現頻度は両群で同様であった。

表 5 に、ROCKET AF 試験における出血事象の発現例数を、出血事象カテゴリーごとに示す。

表 5　ROCKET AF 試験における出血事象〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕*

出血カテゴリー	Xarelto N=7,111 n（%/年）	ワルファリン N=7,125 n（%/年）	Xarelto vs ワルファリンの HR (95%CI)
重大な出血事象 †	395（3.6）	386（3.5）	1.04（0.90～1.20）
頭蓋内出血（ICH）‡	55（0.5）	84（0.7）	0.67（0.47～0.93）
出血性脳卒中§	36（0.3）	58（0.5）	0.63（0.42～0.96）
その他 ICH	19（0.2）	26（0.2）	0.74（0.41～1.34）
消化管（GI）出血¶	221（2.0）	140（1.2）	1.61（1.30～1.99）
致死的出血#	27（0.2）	55（0.5）	0.50（0.31～0.79）
頭蓋内出血（ICH）	24（0.2）	42（0.4）	0.58（0.35～0.96）
頭蓋内出血以外	3（0.0）	13（0.1）	0.23（0.07～0.82）

HR：ハザード比、CI：信頼区間、CRNM：重大ではないが臨床的に問題となる事象

＊　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）の事象である。

†「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

‡「頭蓋内出血」には、脳実質内出血、脳室内出血、硬膜下出血、くも膜下出血、硬膜外出血が含まれる。

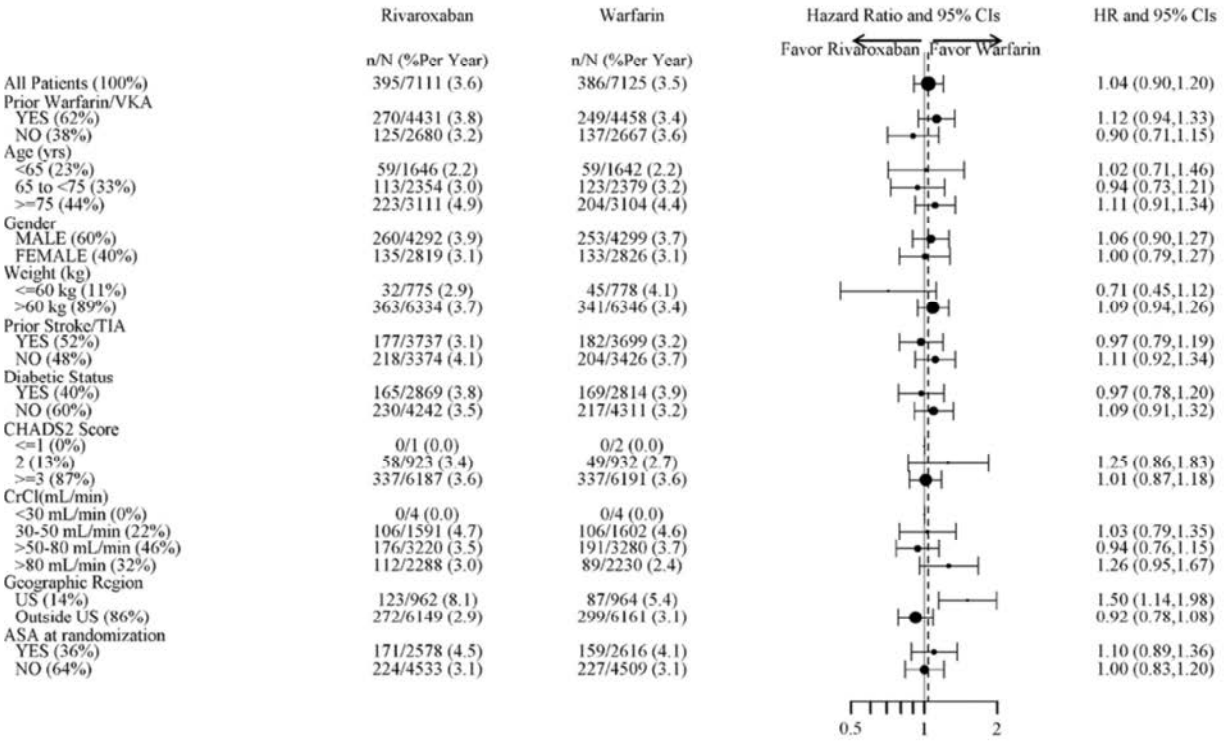
§ 本表においては、「出血性脳卒中」とは治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）に発現した非損傷性の脳実質内又は脳室内の血腫と定義される。

¶「消化管出血」には、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸出血が含まれる。

#「致死的出血」は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

図 1 に主要な部分集団における「重大な出血事象」の発現リスクを示す。

図 1　ROCKET AF 試験におけるベースライン特性別にみた重大な出血事象の発現リスク
〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕



注）事前に規定したベースライン特性別に部分集団解析の結果を示した（“Diabetic status”は事前に規定した特性ではないが、$CHADS_2$ スコアにおける一つの基準である）。95%信頼区間は、多重性を考慮したものでなく、他の要因調整後における特定の要因が及ぼす影響を反映するものでもない。部分集団間における均一性・不均一性について、解釈は控えめに行うべきである。

DVT 及び／又は PE の治療

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおいて、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 1.7%、エノキサパリン/ビタミン K 拮抗剤（VKA）群で 1.5%であった。平均投与期間は、本剤群で 208 日、エノキサパリン/VKA 群で 204 日であった。

表 6 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける重大な出血事象の発現例数を示す。

表 6　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける出血事象*

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

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

†　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における投与スケジュール：
本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5（範囲：2.0～3.0）として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

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

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

DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減

EINSTEIN CHOICE 試験

EINSTEIN CHOICE 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤 10mg 群で 1%、本剤 20mg 群で 2%、アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg 群で 1%であった。平均投与期間は、本剤 10mg 群の被験者で 293 日、アスピリン 100mg 群の被験者で 286 日であった。

表 7 に、EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象の発現例数を示す。

表 7　EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto 10 mg † N=1,127 n (%)	アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg † N=1,131 n (%)
重大な出血事象	5 (0.4)	3 (0.3)
致死的出血	0	1 (<0.1)
重要な臓器の非致死的出血	2 (0.2)	1 (<0.1)
重要な臓器以外の非致死的出血‡	3 (0.3)	1 (<0.1)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象§	22 (2.0)	20 (1.8)
全出血事象	151 (13.4)	138 (12.2)

＊　治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。
†　投与スケジュール：本剤 10 mg 1 日 1 回投与又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与のいずれか。
‡　「致死的出血」又は「重要な臓器の非致死的出血」のいずれにも該当しないが、「2g/dL 以上のヘモグロビン減少」又は「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」のいずれかに該当する「重大な出血事象」
§「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

EINSTEIN CHOICE 試験において、本剤 10mg 群及びアスピリン 100mg 群と比較して、本剤 20mg 群では、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を含む出血事象の増加が見られた。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用は本剤群の 3.7%の被験者に認められた。

表 8 に、RECORD 試験における「重大な出血事象」及び全出血事象の発現例数を示す。

表 8　股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における出血事象*（RECORD 1～RECORD 3）

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン†
被験者全体	N=4,487 n (%)	N=4,524 n (%)
重大な出血事象	14 (0.3)	9 (0.2)
致死的出血	1 (＜0.1)	0
重要な臓器の出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)
再手術を要した出血	7 (0.2)	5 (0.1)
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	4 (0.1)	1 (＜0.1)
全出血事象‡	261 (5.8)	251 (5.6)
股関節置換術施行患者	N=3,281 n (%)	N=3,298 n (%)
重大な出血事象	7 (0.2)	3 (0.1)

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン†
致死的出血	1（＜0.1）	0
重要な臓器の出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）
再手術を要した出血	2（0.1）	1（＜0.1）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	3（0.1）	1（＜0.1）
全出血事象 ‡	201（6.1）	191（5.8）
膝関節置換術施行患者	**N=1,206 n（%）**	**N=1,226 n（%）**
重大な出血事象	7（0.6）	6（0.5）
致死的出血	0	0
重要な臓器の出血	1（0.1）	2（0.2）
再手術を要した出血	5（0.4）	4（0.3）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	1（0.1）	0
全出血事象 ‡	60（5.0）	60（4.9）

* 二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。

† RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法及び用量は 40mg 1 日 1 回投与。

‡ 「重大な出血事象」が含まれる。

本剤投与後に発現した重大な出血性合併症の 60%以上は、術後 1 週目に発現した事象であった。

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

MAGELLAN 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、肺出血及び気管支拡張症を伴う肺出血が認められた。気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、抗血小板薬 2 剤併用療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間における出血の経験のいずれかを有する被験者では、エノキサパリン-プラセボ群と比較して、本剤群で出血が多く認められた。これらの症例を集計から除外した上で、全 MAGELLAN 試験データを示した（表 9）。治験薬投与中止に至った出血事象の発現率は、本剤群で 2.5%、エノキサパリン／プラセボ群で 1.4%であった。

表 9 に MAGELLAN 試験における各「出血事象」の発現例数を示す。

表 9　MAGELLAN 試験*における「出血事象」-安全性解析対象集団〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕

MAGELLAN 試験¶ 評価項目	Xarelto 10mg N=3,218 n(%)	エノキサパリン 40mg／プラセボ N=3,229 n(%)
重大な出血事象‡†	22（0.7%）	15（0.5%）
重要臓器の出血	7（0.2%）	4（0.1%）
致死的出血§	3（＜0.1%）	1（＜0.1%）
臨床的に関連のある重大な出血でない事象	93（2.9%）	34（1.1%）

＊　出血のリスクの高い患者（気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血のいずれかを有するもの）は集計から除外した。

†　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計するが、同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

‡　「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビンの低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

§　致死的出血は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

¶　患者は、本剤又は同プラセボのいずれかを 35±4 日間を入院中から退院後も継続して 1 日 1 回投与されるとともに、エノキサパリン又は同プラセボを 10±4 日間、院内で 1 日 1 回投与された。

CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

COMPASS 試験全体において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現率は、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群（いずれの群においても、すべての患者に対して基礎治療としてアスピリン 100mg 1 日 1 回を併用投与）でそれぞれ 2.7%、1.2%であった。COMPASS 試験において、重要な出血事象の発現割合は CAD 患者と PAD 患者で同様であった。

表 10 に、COMPASS 試験における各種の「重大な出血事象」の発現例数を示す。

表 10　COMPASS 試験における「重大な出血事象」〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕*

出血カテゴリー	Xarelto† N=9,134 N（%／年）	プラセボ† N=9,107 N（%／年）	Xarelto vs プラセボ HR（95%CI）
修正 ISTH 出血基準による重大な出血‡	263（1.6）	144（0.9）	1.8（1.5, 2.3）
- 致死的出血	12（<0.1）	8（<0.1）	1.5（0.6, 3.7）
頭蓋内出血（ICH）	6（<0.1）	3（<0.1）	2.0（0.5, 8.0）
頭蓋内出血以外	6（<0.1）	5（<0.1）	1.2（0.4, 4.0）
-重要な臓器（非致死的）の症候性出血	58（0.3）	43（0.3）	1.4（0.9, 2.0）
- ICH（致死的及び非致死的）	23（0.1）	21（0.1）	1.1（0.6, 2.0）
出血性脳卒中	18（0.1）	13（<0.1）	1.4（0.7, 2.8）
その他	6（<0.1）	9（<0.1）	0.7（0.2, 1.9）
- 再手術を要した手術部位の出血（非致死的、重要な臓器以外）	7（<0.1）	6（<0.1）	1.2（0.4, 3.5）
- 入院を要した出血（非致死的、重要な臓器以外、再手術不要）	188（1.1）	91（0.5）	2.1（1.6, 2.7）
重要な消化官出血（GI）	117（0.7）	49（0.3）	2.4（1.7, 3.4）

＊　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。COMPASS 試験の安全性解析対象集団における治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

† 投与スケジュール：本剤 2.5mg 1 日 2 回又はプラセボ投与のいずれか。すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用投与。

‡ 1）致死的出血、2）関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、脊腔内、頭蓋内、眼内、呼吸器、心膜、肝臓、膵臓、後腹膜、副腎又は腎臓などの重要な領域又は臓器の症候性出血、3）再手術を必要とする手術部位における出血、4）入院が必要な出血のいずれかと定義される。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ISTH：国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Hemostasis）

PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後の患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減

本剤 2.5mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群（いずれの群においても、基礎治療としてアスピリン 100mg 1 日 1 回を併用投与）において出血事象により治験薬投与の中止に至った副作用の発現割合は、VOYAGER 試験ではそれぞれ 4.1%、1.6%、COMPASS 試験ではそれぞれ 2.7%、1.3%であった。

表 11 に、VOYAGER 試験における各種の TIMI 分類の「大出血」の発現例数を示す。出血が最も高頻度に発現する部位は消化管であった。

**表 11　VOYAGER 試験における「重大な出血事象」〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕*

	Xarelto† N=3,256		プラセボ† N=3,248		Xarelto vs プラセボ HR (95%CI)
出血カテゴリー	n (%)	発現率 (%／年)	n (%)	発現率 (%／年)	
TIMI 分類の「大出血」（CABG／非 CABG）	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67	1.4 (1.0, 2.1)
致死的出血	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09	1.0 (0.3, 3.2)
頭蓋内出血	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26	0.8 (0.4, 1.6)
5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下を伴う臨床的に明らかな出血の徴候	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36	1.9 (1.2, 3.2)

*「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。

† 投与スケジュール：本剤 2.5mg 1 日 2 回又はプラセボ投与のいずれか。すべての患者において、基礎治療薬としたアスピリン 100mg 1 日 1 回との併用投与。

CABG：冠動脈バイパス術、CI：信頼区間、HR：ハザード比、TIMI：Thrombolysis in Myocardial Infarction Bleeding Criteria

その他の副作用

表 12 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 12　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類		
EINSTEIN-DVT 試験	**Xarelto 20mg N=1,718 n（%）**	**エノキサパリン/VKA N=1,711 n（%）**
胃腸障害		
腹部痛	46（2.7）	25（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	24（1.4）	15（0.9）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	50（2.9）	31（1.8）
筋痙縮	23（1.3）	13（0.8）
神経系障害		
浮動性めまい	38（2.2）	22（1.3）
精神障害		
不安	24（1.4）	11（0.6）
うつ病	20（1.2）	10（0.6）
不眠症	28（1.6）	18（1.1）
EINSTEIN-PE 試験	**Xarelto 20mg N=2,412 n（%）**	**エノキサパリン/VKA N=2,405 n（%）**
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	53（2.2）	27（1.1）

*　本剤群の対照薬群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。

表 13 に、RECORD 1～RECORD 3 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 13　RECORD 1～RECORD 3 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類	Xarelto 10mg N=4,487 n（%）	エノキサパリン† N=4,524 n（%）
傷害、中毒および処置合併症		
創部分泌	125（2.8）	89（2.0）
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	74（1.7）	55（1.2）
筋痙縮	52（1.2）	32（0.7）
神経系障害		
失神	55（1.2）	32（0.7）
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	96（2.1）	79（1.8）
水疱	63（1.4）	40（0.9）

＊　二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した副作用。

†　RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法・用量は 40mg 1 日 1 回投与。

小児患者

小児患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の治療及び再発リスクの低減

安全性評価は、生後～18 歳未満の患者 491 例を対象とした第Ⅲ相試験（EINSTEIN Junior 試験）のデータに基づく。患者は、体重で調整した用量の本剤又は対照薬（〔低分子量ヘパリン（LMWH）、未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス（FPX）又はビタミン K 拮抗薬（VKA）〕のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。

出血性イベントにより投与中止に至った患者は、本剤群で 6 例(1.8%)、対照薬群で 3 例(1.9%)であった。

EINSTEIN Junior 試験における出血性イベントの発現例数を表 14 に示す。初潮後の 12 歳から 18 歳未満の女性患者において、本剤群の 23 例（27%）、対照薬群の 5 例（10%）で月経過多の発現が認められた。

表 14　EINSTEIN Junior 試験における出血事象－安全性解析集団－主要投与期間*

パラメータ	Xarelto† N=329 n（%）	対照薬群‡ N=162 n（%）
重大な出血事象§	0	2（1.2）
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象¶	10（3.0）	1（0.6）
軽微な出血	113（34.3）	44（27.2）
全出血事象	119（36.2）	45（27.8）

*　無作為割り付けから、投与後 3 ヵ月〔2 歳未満の中心静脈カテーテル関連 VTE（CVC-VTE）患者では 1 ヵ月〕までに発現した出血血事。同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。
†　投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量を投与。本剤群又は対照薬群に 2：1 の割合で無作為割付けする。
‡　低分子量ヘパリン（LMWH）、未分画ヘパリン（UFH）、フォンダパリヌクス（FPX）又はビタミン K 拮抗薬（VKA）を投与
§　「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器における出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。
¶　「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

表 15 に本剤群で≧5%に認められた非出血性副作用を示す。

表 15　EINSTEIN Junior 試験の本剤群で≧5%に認められたその他の副作用

副作用	Xarelto N=329 n（%）	対照薬群 N=162 n（%）
四肢痛	23（7）	7（4.3）
疲労†	23（7）	7（4.3）

*　本剤群の対照薬群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。
†　無力症/疲労

本剤群で認められた臨床的に問題となる副作用は嘔吐（本剤群 10.6%、対照薬群 8%）であった。

Fontan 手術後の小児先天性心疾患（CHD）患者における血栓予防

血栓予防のためにフォンタン手術後に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 98 例の小児 CHD 患者における本剤の安全性及び有効性を評価した UNIVERSE 試験のパート B に基づくデータを以下に示す。パート B の患者は、体重で調整した用量の本剤又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。

出血事象により治験薬投与中止に至った患者は、本剤群では 1 例（1.6%）、アスピリン群では認められなかった。

表 16 に UNIVERSE 試験において出血事象が認められた症例数を示す。

表 16　UNIVERSE 試験における出血事象－安全性解析集団〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕

パラメータ	Xarelto* N=64 n（%）	アスピリン* N=34 n（%）
重大な出血事象†	1（1.6）	0
輸血が必要な鼻出血	1（1.6）	0
重大ではないが臨床的に問題となる（CRNM）出血事象§	4（6.3）	3（8.8）
軽微な出血	21（32.8）	12（35.3）
全出血事象	23（35.9）	14（41.2）

＊　投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量又はアスピリン（約 5 mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1（本剤：アスピリン）の割合で割付ける。

†　「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器における出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

§　「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

表 17 に本剤群で≧5%に認められた非出血性副作用を示す。

表 17: UNIVERSE 試験（Part B）の本剤群で≧5%に認められたその他の副作用*

副作用	Xarelto N=64 n（%）	アスピリン N=34 n（%）
咳嗽	10 (15.6)	3 (8.8)
嘔吐	9 (14.1)	3 (8.8)
胃腸炎†	8 (12.5)	1 (2.9)
発疹†	6 (9.4)	2 (5.9)

* 本剤群のアスピリン群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用

† 以下の副作用については、複数の用語を含む：

胃腸炎:胃腸炎、ウイルス性胃腸炎

発疹:発疹、斑状丘疹状皮疹、ウイルス性発疹

6.2　市販後における使用経験

以下の副作用が、本剤の市販後に報告されている。

これらの副作用は、対象患者集団の規模が不明である自発報告に基づくため、発現頻度の推定、及び薬剤曝露との因果関係の評価ができないことがある。

血液およびリンパ系障害：	顆粒球減少症、血小板減少症
肝胆道系障害：	黄疸、胆汁うっ滞、（肝細胞障害を含む）肝炎
免疫系障害：	過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管性浮腫
神経系障害：	不全片麻痺
皮膚および皮下組織障害：	スティーヴンス・ジョンソン症候群、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）

7　相互作用

7.1　一般的な阻害及び誘導特性

リバーロキサバンは、CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp 及び ATP 結合カセット G2（ABCG2）トランスポーターの基質であり、CYP3A を強力に阻害し P-gp も阻害する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を増加させ、出血リスクを増大させるおそれがある。CYP3A を強力に誘導し P-gp も誘導する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を減少させ、血栓性イベントのリスクを増大させるおそれがある。

7.2　チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤

CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤との相互作用

P-gp を阻害し、CYP3A を強力に阻害することが既知である薬剤（ケトコナゾール、リトナビル等）と本剤の併用投与を避ける（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

クラリスロマイシンは、CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤であるが、薬物動態データによれば、曝露量の変化は出血リスクに影響を与えないことが示唆されているため、本剤との併用については、注意は不要である。（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

腎機能障害患者における P-gp 及び中等度 CYP3A の両者に対する阻害剤との相互作用

P-gp 及び中等度な CYP3A の両者に対する阻害剤（エリスロマイシン等）を併用投与されている CL_{CR} が 15～80 mL/min 未満である被験者には、潜在的有益性が潜在的危険性上回ると判断される場合以外は、本剤を使用すべきでない。（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

7.3　CYP3A 及び輸送体たん白に対する誘導剤

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、St. John's Wort 等）との併用を避けること（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）の項参照）。

7.4　抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

エノキサパリン、ワルファリン、アスピリン、クロピドグレル、及び慢性 NSAID と本剤を併用投与した際、出血リスクが増大するおそれがある（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

本剤と他の抗凝固剤との併用は、出血リスクが増大するので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外では、避けること。アスピリン、NSAIDs 又は他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用時において、失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

8　特殊集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

妊娠中の女性における本剤に関するデータは限られており、薬剤と関連した有害事象の発生リスクについての情報は不十分である。妊娠関連の出血、及び／又は緊急出産の可能性があるため、妊娠中の患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与すること。本剤の抗凝固作用は、標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。妊娠中の女性に本剤を処方する場合は、妊婦に対する本剤の有益性及び危険性、並びに胎児に対する潜在的な危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.2、5.7）」の項参照）。

妊娠中の有害事象は、妊婦の健康状態や薬剤の使用に関係なく発生する。主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクは不明である。米国における一般的な集団では、臨床的に確認された妊娠女性における主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクはそれぞれ、2～4%及び 15～20%と推定される。

臨床的考察事項

疾患に関連した母体、及び／又は胚・胎児のリスク

妊娠は静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子であり、VTE のリスクは遺伝性又は後天性の血栓形成傾向を有する女性において増加する。血栓塞栓性疾患を有する妊婦では、子癇前症を含む妊娠合併症のリスクが増大する。母体の血栓塞栓性疾患は、子宮内での成長抑制、胎盤剥離、早期及び晩期妊娠喪失のリスクを増大させる。

胚・胎児／新生児の有害反応

第 Xa 因子阻害薬の薬理活性、及び胎盤通過の可能性のため、胚・胎児及び／又は新生児のどの部位でも出血が発生しうる。

分娩又は出産

妊婦に限らず、抗凝固剤が投与されているすべての患者で出血の危険性があり、分娩又は出産時にその危険性は増加するおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）。この状況下において本剤の使用を検討する場合は、出血リスクと血栓性イベントのリスクが見合っているべきである。

データ

ヒトにおけるデータ

妊娠中の女性に対する本剤の使用は、管理された適切な臨床試験において検討されておらず、妊娠中の女性に対する用法及び用量は確立されていない。市販後の経験において、リバーロキ

サバンに関連した主要な先天性欠損症又は流産のリスクを判断するには不十分である。*In vitro* の胎盤灌流モデルにおいて、非たん白結合型のリバーロキサバンは速やかにヒトの胎盤を通過した。

動物におけるデータ

動物試験において、リバーロキサバンの胎盤通過性が示されている。胎児の器官形成期にある妊娠ウサギに対して、リバーロキサバンを 10mg/kg 以上の用量で経口投与した場合に、胎児毒性（胚吸収増加、生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量（AUC）で比べた場合、本剤の臨床使用時（最高推奨用量の 20mg/日経口投与時）のおよそ 4 倍に相当する。胎児の器官形成期にある妊娠ラットに対してリバーロキサバンを 120mg/kg の用量で経口投与した場合に胎児体重の減少が認められているが、この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量で比べた場合、臨床使用時のおよそ 14 倍に相当する。ラットでは、リバーロキサバンを 40mg/kg の用量（非たん白結合型のリバーロキサバンの最大曝露量で比べた場合、臨床使用で 20mg/日経口投与時のおよそ 6 倍に相当）で投与した場合に、周産期にある母動物の出血、母動物及び胎児の死亡が認められている。

8.2 授乳婦

リスクの概要

リバーロキサバンは乳汁中への移行が報告されている。授乳中の子供又は授乳量に対するリバーロキサバンの影響を見極めるにはデータが不十分である。リバーロキサバン及び／又はその代謝物は、ラットの乳汁中に移行することが報告されている。本剤に対する母親の臨床的必要性、並びに本剤又は母体の健康状態による授乳中の乳児に起こりうる副作用を踏まえて、授乳による発達上及び健康上の有益性を考慮すべきである（データ参照）。

データ

動物データ

分娩後 8～10 日の授乳ラットに 3mg/kg の放射性[^{14}C]リバーロキサバンを単回経口投与した場合に、投与後 32 時間までに採取した乳汁サンプル中に総放射能濃度が認められた。投与後 32 時間以内に乳汁中に排泄された放射能の推定量は、母体投与量の 2.1%であった。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

生殖能を有する女性が抗凝固療法を必要とする場合は、妊娠計画について医師と相談すること。

生殖能を有する女性及び異常な子宮出血のある女性においては、本剤を含む経口抗凝固剤により認められる、婦人科外科的介入を必要とする可能性のある臨床的に重大な子宮出血のリスクを検討すること。

8.4　小児

生後～18 歳未満の小児患者における VTE の治療及び再発リスクの低減に対する本剤の安全性及び有効性は確立されている。これらの年齢層における本剤の使用は、生後～18 歳未満の小児患者 500 例を対象とした多施設共同、前向き、非盲検、実薬対照、無作為化試験から得られた追加の薬物動態、安全性及び有効性データに加え、適切に管理された本剤の成人臨床試験で得られたエビデンスからも裏付けられている。出生時の在胎週数 37 週未満、経口栄養の期間が 10 日未満、体重 2.6kg 未満の 6 ヵ月未満の小児における検討は行われていないため、用量の設定及び推奨はできなかった〔「用法及び用量（2.2）」、「副作用（6.1）」、「臨床薬理（12.3）、「臨床試験（14.8）」の項参照〕。

これらの年齢層における本剤の使用は、小児患者 112 例を対象に安全性及び有効性を評価した多施設共同、前向き、非盲検、実薬対照試験のデータ及び Fontan 手術施行後の単心室症を有する 12 歳の小児における血栓予防に対する本剤の安全性及び有効性データに加え、適切に管理された本剤の成人臨床試験で得られたエビデンスからも裏付けられている〔「用法及び用量（2.2）」、「副作用（6.1）」、「臨床薬理（12.3）」、「臨床試験（14.9）」の項参照〕。

小児患者における本剤 10mg、15mg 及び 20mg 錠の使用は、安全性、有効性、薬物動態及び薬力学データを評価した試験からも裏付けられている。小児患者における本剤 2.5mg 錠の使用を裏付ける安全性、有効性、薬物動態及び薬力学データはないため、本剤 2.5mg 錠の小児患者への使用は推奨されない。

小児及び青年期患者を対象とした臨床試験において、成人集団で確認されたすべての副作用が認められたわけではないが、小児及び青年期患者についても、成人と同様の警告及び使用上の注意喚起を行うことを検討すること。

8.5　高齢者

本剤の既承認の効能又は効果に関する臨床開発において本剤の投与を受けた成人患者（64,943 例）のうち、65 歳以上は 64%、75 歳以上は 27%であった。臨床試験において、高齢者（65 歳以上）における本剤の有効性は、65 歳未満の被験者集団と同様であった。これらの高齢被験者では、血栓性イベント及び出血事象の発現率はいずれも高かった（「臨床薬理（12.3）」及び「臨床試験（14）」の項参照）。

8.6　腎機能障害

腎機能障害の成人患者における本剤の薬物動態を検討した試験で、腎機能が正常な成人健康被験者と比較して、約 44～64%の曝露量増加、及び薬力学的効果の増強が認められている（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

NVAF

透析を受けていない慢性腎臓病患者

ROCKET AF 試験において、CL_{CR} 30～50mL/min の患者には本剤 15mg 1 日 1 回投与が、これより腎機能が良い患者には本剤 20mg 1 日 1 回投与が行われたが、リバーロキサバンの血清中濃度及び臨床結果はいずれも同様であった。CL_{CR} 30mL/min 未満の NVAF 患者は同試験に組入れられなかったが、これらの患者が本剤 15mg 1 日 1 回投与を受けた場合のリバーロキサバンの血清中濃度は、中等度の腎機能障害の患者と同様であると考えられる（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

透析中の末期腎疾患患者

本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験では、透析中の末期腎不全（ESRD）の患者は組み入れられなかった。間歇的血液透析を継続して受けている ESRD 患者に本剤 15mg を 1 日 1 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は ROCKET AF 試験で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が ROCKET AF 試験で示されたのと同様に脳卒中の低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

DVT 及び／又は PE の治療及び再発リスクの低減

EINSTEIN プログラムの各試験においては、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外されたが、本剤の投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 15～30mL/min 未満の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 1～RECORD 3 試験の併合解析より、CL_{CR} 30～50mL/min の患者では出血リスクの増大は認められなかった一方、VTE の増加が示唆された。RECORD 1～RECORD 3 試験において、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満の患者は試験から除外されたが、本剤 10mg の 1 日 1 回投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 30～50mL/min の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

MAGELLAN 試験において、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外された。CL_{CR} が 30mL/min 未満の患者において、本剤 10mg の 1 日 1 回投与により、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満）の患者と同様のリバーロキサバンの血清中濃度が得られると予想さ

れる（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。CL_{CR} 30～50mL/min の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} が 15mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>CAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減及び PAD 患者（症候性 PAD に対する下肢血行再建術後間もない患者を含む）における主要な血栓性血管イベントのリスクの低減</u>

透析を受けていない慢性腎臓病患者

スクリーニング時に CL_{CR}15mL/min 未満の患者は COMPASS 試験及び VOYAGER 試験から除外され、CL_{CR}15～30mL/min 未満の患者については、利用可能なデータは限られている。CL_{CR}30mL/min 未満の被験者では、本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合に、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～50mL/min 未満)の患者と同様の曝露量が予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。中等度腎機能障害の被験者における有効性及び安全性は腎機能が維持されている被験者の結果と類似していた。

透析中の末期腎疾患患者

COMPASS 試験又は VOYAGER 試験において透析中の ESRD 患者で本剤とアスピリンを併用した被験者は組み入れられなかったため、臨床転帰データは利用不可である。間歇的血液透析を継続的に受けている ESRD 患者に本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は COMPASS 試験において中等度の腎機能障害患者で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が COMPASS 試験で認められたような心血管リスクの低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

<u>小児等への投与</u>

軽度の腎機能障害（eGFR 50～≦80mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の患者では、用量調節は不要である。中等度又は重度の腎機能障害（eGFR＜50mL/min/1.73m^2）を有する 1 歳以上の小児患者における臨床データは限られているため、これらの患者への本剤の投与は避けること。

血漿クレアチニン値が 97.5 パーセンタイルを超える 1 歳未満の小児患者における臨床データはないため、これらの患者への本剤の投与は避けること（「用法及び用量（2.2）」の項参照）。

8.7　肝機能障害

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

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

中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝機能障害患者及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること。

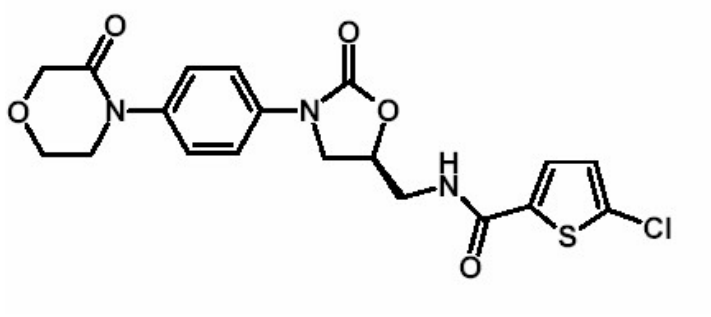
肝機能障害を有する小児患者における臨床データは得られていない。

10　過量投与

本剤の過量投与により出血が引き起こされることがある。過量投与に伴う出血性合併症が認められる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤 50mg 以上の単回投与では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの全身曝露量は飽和する。本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。血漿製品に使用により、凝固能に関する臨床検査パラメータが、部分的に回復することがある。リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。

11　性状

Xarelto®錠及び Xarelto®ドライシロップの有効成分リバーロキサバンは第Ⅹa 因子（FXa）に対する阻害剤であり、リバーロキサバンの化学名は、5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルホリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミドである。分子式は $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$、分子量は 435.89 であり、化学構造式は以下のとおりである。



リバーロキサバンは(S)-エナンチオマーであり、無臭で、吸湿性でない、白色～微黄色の粉末である。本品は有機溶媒（アセトン、ポリエチレングリコール 400 等）に溶けにくく、水及び水媒体にはほとんど溶けない。

Xarelto®錠は、1 錠中リバーロキサバン 2.5mg、10mg、15mg 又は 20mg を含有する。添加剤は、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及びラウリル硫酸ナトリウムである。更に、Xarelto®錠 2.5mg のコーティング混合物（Opadry® Light Yellow）は、黄色三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。10mg 及び同 15mg のコーティング混

合物（Opadry® Pink 及び Opadry® Red）は三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。Xarelto®錠 20mg のコーティング混合物（Opadry® Ⅱ Dark Red）は三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、ポリビニルアルコール（部分的加水分解物）、タルク及び酸化チタンを含有する。

Xarelto ドライシロップは、リバーロキサバン 155mg（懸濁後、リバーロキサバン濃度 1mg/mL の懸濁液に相当）入りのボトルに顆粒として供給される。添加剤は、無水クエン酸、ヒプロメロース、マンニトール、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、安息香酸ナトリウム、スクラロース、香料（Flavor sweet and creamy）及びキサンタンガムである。

14.9 Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防

第Ⅲ相試験（UNIVERSE〔NCT02846532〕）において Fontan 手術後の小児先天性心疾患患者における血栓予防に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。UNIVERSE 試験は、前向き、非盲検、実薬対照、多施設、2-part 試験で、本剤の単回及び反復経口投与時における PK 特性の評価（Part A）及び 2～8 歳の Fontan 手術後の機能的単心室症の小児に血栓予防を目的として本剤を 12 ヵ月間投与したときの安全性及び有効性のアスピリンとの比較評価（Part B）を目的とした。Part B の患者は、体重で調整した用量の本剤（成人における 10mg/日に相当する用量）又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割付けられた。eGFR が 30ml/min/1.73m2 未満の患者は除外した。

Fontan 手術から本剤の初回投与までの期間の中央値は、Part A で 4 日（範囲：2～61 日）、Part B で 34 日（範囲：2～124 日）であったのに対し、アスピリン投与開始までの期間の中央値は 24 日（範囲：2～117 日）であった。

表 29 に有効性主要評価項目結果を示す。

表 29 UNIVERSE 試験における有効性結果－最大解析集団（FAS）

	Part A*		Part B†	
評価項目	Xarelto N=12 n（%） (95% CI)‡	Xarelto§ N=64 N（%） (95% CI)‡	アスピリン§ N=34 n（%） (95% CI)‡	Xarelto vs. アスピリン リスク差 (95% CI)¶
有効性主要評価項目：あらゆる血栓性イベント	1（8.3） (0.4%, 34.9%)	1（1.6） (0.1%, 7.8%)	3（8.8） (2.4%, 22.2%)	-7.3% (-21.7%, 1.1%)
虚血性脳卒中	0 (0.0%, 23.6%)	0 (0.0%, 5.6%)	1（2.9） 0.2%, 15.1%)	-2.9% (-16.2%, 2.9%)
肺塞栓症	0 (0.0%, 23.6%)	1（1.6） (0.1%, 7.8%)	0 (0.0%, 9.0%)	1.6% (-9.9%, 8.4%)
静脈血栓症	1（8.3） (0.4%, 34.9%)	0 (0.0%, 5.6%)	2（5.9） (1.1%, 18.8%)	-5.9% (-20.6%, -0.1%)

* Part A：単一群、非ランダム化
† Part B：本剤群又はアスピリン群に 2：1 の割合で割付ける。
‡ 発現割合に対する信頼区間（CI）は Blyth-Still-Casella 法により算出する。
§ 投与スケジュール：体重で調整した本剤の用量（成人における 10 mg1 日 1 回投与時の曝露量に相当）又はアスピリン（約 5mg/kg）のいずれかの投与群に 2:1 の割合で無作為割付けする。
¶ 発現割合の差に対する信頼区間（CI）は Agresti-Min による非層別正確法により算出した。

Company Core Data Sheet
Xarelto *

Rivaroxaban

(Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in pediatric patients, Thromboprophylaxis in pediatric patients with CHD after Fontan procedure)

1 mg/mL granules for oral suspension
10 mg film-coated tablets
15 mg film-coated tablets
20 mg film-coated tablets

Version [redacted]
[redacted] dated: [redacted] [redacted] 20[redacted]

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
<If a statement is valid for one indication only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications>

*examples for national trade names: Xarelto, Ixarola, Noblexa, Nublaxon, Rivaroxaban

2～30頁は非公表のため省略

1.7　同種同効品一覧表

本承認申請の効能・効果「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」（以下、小児CHD）におけるリバーロキサバンの申請品目は以下のとおりである。

- イグザレルト錠 10 mg、同細粒分包 10 mg、同 OD 錠 10 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
- イグザレルト錠 2.5 mg

これまでに国内では、イグザレルト錠、細粒分包及び口腔内崩壊錠（OD 錠）の 10 mg及び 15 mg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、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」にて承認されている。2022 年 6 月にはイグザレルト錠 2.5 mgが、「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」（PAD）の効能・効果で承認された。

小児 CHD におけるリバーロキサバンの同種同効品として、下記に示す国内使用状況及び国際共同第Ⅲ相試験における使用経験に基づき、ワルファリンカリウム及びアスピリン（アスピリン腸溶錠及び日局アスピリン）を選択した。

- Fontan 手術後の患者における抗血栓療法には、国内外のガイドラインにおいてワルファリン及びアスピリンの使用が推奨されているものの、国内では、Fontan 術後の患者に限らず、小児の血栓塞栓症の治療及び予防に対して保険適用上、使用可能な薬剤はワルファリンである（1.5.2）。
- アスピリンの承認されている小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみであるが、国内実臨床では、ガイドラインの推奨に基づき、アスピリンも広く使用されていると考えられる（1.5.2）。
- Fontan 手術後の機能的単心室症を有する先天性心疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（UNIVERSE 試験、試験 18226）におけるパート B では、対照薬としてアスピリン錠 81mg 又は 100mg を約 5mg/kg/日の用法・用量で使用した。

表 1.7- 1　同種同効品一覧にこれらを記載し、添付文書の原文を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧

一般的名称	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	リバーロキサバン (Rivaroxaban)	ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)
販売名	イグザレルト®錠 10mg イグザレルト®細粒分包 10mg イグザレルト®OD 錠 10mg	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	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 ワルファリンカリウム顆粒 ワーファリン顆粒 0.2% 等
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	エーザイ株式会社 等
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 • Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	• 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 • Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	• 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
添付文書改訂日	—	—	2019 年 7 月
備考	—	—	—

一般的名称	アスピリン (Aspirin)	
販売名	アスピリン腸溶錠 100 mg「ZE」等	日本薬局方アスピリン アスピリン原末「マルイシ」等
会社名	発売元：沢井製薬株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社 等	丸石製薬株式会社 等
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）	• 関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛 • 下記疾患の解熱･鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） • 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）
添付文書改訂日	2022 年 5 月	2022 年 5 月
備考	国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）では対照薬として、地域の医療実態に準じて、アスピリン錠 81mg 又は 100mg を使用	

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 ワルファリンカリウム0.5mg	1錠中 ワルファリンカリウム1mg	1錠中 ワルファリンカリウム5mg	0.5g中 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 メナテトレノン （グラケー） [2.8、8.5参照]	本剤の効果を減弱する。 患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。
イグラチモド （ケアラム、コルベット） [2.9参照]	本剤の作用を増強することがある。 患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。	機序は不明である。
ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤） （フロリードゲル経口用、フロリードF注、オラビ錠口腔用） [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。 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 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
抗てんかん剤	カルバマゼピン プリミドン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	フェニトイン 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。 また、フェニトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エトトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、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。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 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 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。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン ファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等		相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
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 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） パロキセチン塩酸塩水和物 フルボキサミンマレイン酸塩等		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） 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。 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。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
	シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序は不明である。
	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 クロフィブラート 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 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 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。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 レボチロキシ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 チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。 甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し、見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。

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 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。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。
	男性ホルモン 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 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 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 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 ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子等）阻害作用による。
		Xa阻害剤 フォンダパリヌクスナトリウム エドキサバントシル酸塩水和物 リバーロキサバン アピキサバン		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 アルガトロバン水和物 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩		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。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		イコサペント酸エチル オザグレルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルポグレラート塩酸塩 シロスタゾール チカグレロル チクロピジン塩酸塩 プラスグレル塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等	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 アルテプラーゼ 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 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 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロパミド トルブタミド等		本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
抗リウマチ剤	オーラノフィン		動物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 メルカプトプリン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	ゲフィチニブ			機序は不明である。

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 テガフール 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 クラリスロマイシン ロキシスロマイシン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		アジスロマイシン 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 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 シプロフロキサシン ノルフロキサシン レボフロキサシン水和物等		機序は不明である。
	サルファ剤及びその配合剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム サラゾスルファピリジン等			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗真菌剤	グリセオフルビン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アゾール系抗真菌剤	イトラコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール ボリコナゾール 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 サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアン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 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。 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 クロレラ食品 青汁	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生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＞

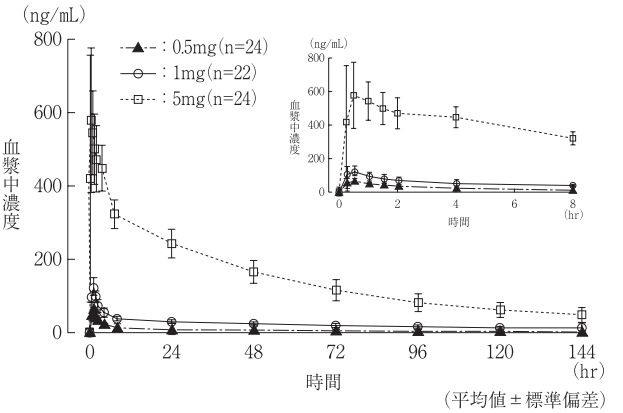
14.1.3 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

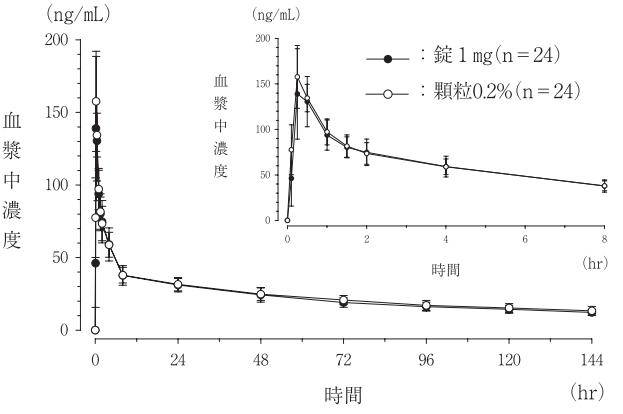
平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

＜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）

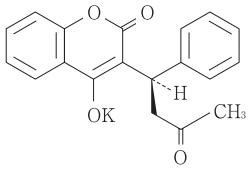
化学名：Monopotassium（*IRS*）-2-oxo-3-（3-oxo-1-phenylbutyl）chromen-4-olate

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

081005

**2022年5月改訂（第15版）
*2021年2月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 3 3 9 9

抗血小板剤

アスピリン腸溶錠100mg「ZE」

ASPIRIN ENTERIC COATED TABLETS 100mg「ZE」
アスピリン腸溶錠

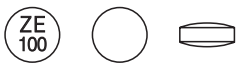
承認番号	30100AMX00076000
薬価収載	2019年12月
販売開始	2003年7月
効能追加	2007年2月

貯　　法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱、ラベルに表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1．本剤の成分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．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（ただし、「慎重投与」の項参照）。］
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。］
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。］
5．出産予定日12週以内の妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
6．低出生体重児、新生児又は乳児（「小児等への投与」の項参照）

【組 成・性 状】

成分・分量（1錠中）	剤形	色調	外形・サイズ（識別コード）
アスピリン 100mg	フィルムコーティング錠（腸溶錠）	白色	 直径：7.2mm　厚み：3.4mm 重量：138mg　（ZE100）

添加物として、トウモロコシデンプン、粉末セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸Na、ポリソルベート80、タルク、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ、その他1成分を含有する。

【効 能・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）

【用 法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。
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。
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。
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。
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。

【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）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）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。］
（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。］
（4）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。］
（5）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。］
（6）気管支喘息のある患者［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おり、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。］
（7）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（「相互作用」の項参照）。］
（8）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
＊（9）妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
（10）小児（「小児等への投与」の項参照）
（11）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。］
（12）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［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ので、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。］

2．重要な基本的注意

(1) 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。[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(GOT)・ALT(GPT)・LDH・CK(CPK)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。]

(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(「相互作用」の項参照)。

(3) 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。

(4) 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。

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	クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	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。	本剤は血漿蛋白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。
	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第Xa因子阻害剤 リバーロキサバン 等 抗トロンビン剤 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 等 トロンボモデュリン アルファ 等	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤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。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE_1製剤、E_1及びI_2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム 等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル 等		これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤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 ウロキナーゼ t-PA製剤 等			
糖尿病用剤 ヒトインスリン 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)は血漿蛋白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)は血漿蛋白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)は血漿蛋白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)は血漿蛋白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 ベタメタゾン プレドニゾロン 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 ヒドロクロロチアジド 等 ループ利尿剤 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。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 ピンドロール 等 ACE阻害剤 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 プロベネシド 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 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム 等	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 ナプロキセン ピロキシカム 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。
炭酸脱水酵素阻害剤 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。	本剤は血漿蛋白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	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 ラマトロバン セラトロダスト	ヒト血漿蛋白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蛋白結合部位で置換し、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) フルボキサミンマレイン酸塩 塩酸セルトラリン 等	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	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。

4．副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**(頻度不明)

1) **ショック、アナフィラキシー**：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、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **出血**：

脳出血等の頭蓋内出血：脳出血等の頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等：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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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)、剥脱性皮膚炎**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少**：再生不良性貧血、血小板減少、白血球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。

5) **喘息発作**：喘息発作を誘発することがある。

6) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、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。

** 7) **消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍**：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、狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

種類＼頻度	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[注1)]	蕁麻疹、発疹、浮腫
血液[注2)]	貧血、血小板機能低下(出血時間延長)
皮膚	瘙痒、皮疹、膨疹、発汗
精神神経系[注3)]	めまい、興奮、頭痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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[注4)]	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 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。

注3) 症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

注4) 減量又は投与を中止すること(血中濃度が著しく上昇していることが考えられる)。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

＊6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。[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) 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。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。]

(3) 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。]

7．小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。

(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。

(3) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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(「重要な基本的注意」の項参照)。

(4) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。

(5) 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(「重要な基本的注意」の項参照)。

8．過量投与

徴候と症状：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。

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。

9．適用上の注意

(1) **服用時**：

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。

2) 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。

(2) **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。]

10．その他の注意

(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。

(2) 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。

【薬　物　動　態】

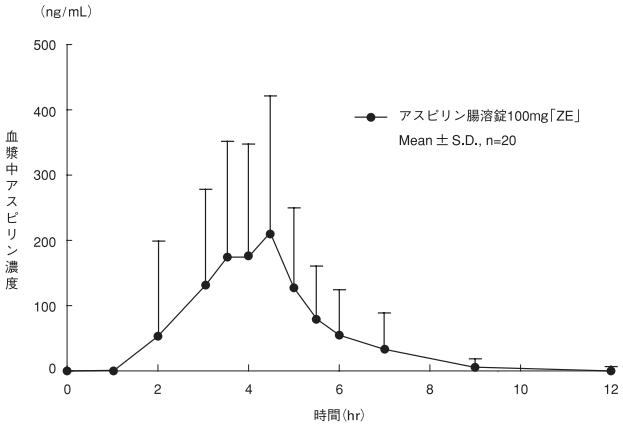
生物学的同等性試験 [1)]

アスピリン腸溶錠100mg「ZE」を健康成人男子に1錠(アスピリンとして100mg)絶食単回経口投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。

(「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により標準製剤(錠剤、100mg)との同等性が確認された旧処方製剤と、現処方製剤について実施した生物学的同等性試験におけるデータ)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0\to12)}$ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アスピリン腸溶錠100mg「ZE」	628.4±181.8	392.8±184.5	4.1±1.3	1.1±1.6

(Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬　効　薬　理】[2)]

低用量アスピリンは、選択的に血小板におけるプロスタグランジン類の生合成を阻害することにより、血小板凝集抑制作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

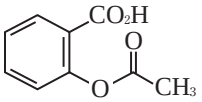
一般名：アスピリン(Aspirin)

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：$C_9H_8O_4$

分子量：180.16

構造式：



性　状：アスピリンは白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。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。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。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。

融　点：約136℃

【取扱い上の注意】

1．開封後はなるべく速やかに使用すること。

2．保管方法：室温で、湿気を避けて保存すること。

3．**安定性試験** [3)]

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))及びバラ包装(ポリエチレン容器(乾燥剤入り)・密栓)したものを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、アスピリン腸溶錠100mg「ZE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包　　装】

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：500錠

【主要文献及び文献請求先】

• 主要文献

1）全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料(社内資料)
2）第15改正日本薬局方解説書(廣川書店)，C-99(2006)
3）全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料(社内資料)

• 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。

**沢井製薬株式会社　医薬品情報センター
〒532-0003　大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999　FAX：06-7708-8966

全星薬品工業株式会社　医薬情報部
〒545-0051　大阪市阿倍野区旭町１－２－７
☎0120-189-228　TEL：06-6630-8820　FAX：06-6630-8990

発売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30
製造販売元
全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町1-2-7

T15　A220405

＊＊2022年５月改訂（第６版）
＊2021年２月改訂

日本標準商品分類番号
871143、873399

承認番号	22000AMX02202
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
再評価結果	1994年９月
効能追加	2007年２月

貯　　法：室温保存
使用期限：４年（ケースに表示の使用期限を参照すること。）
注　　意：湿った空気中で徐々に分解するので注意すること。

解熱鎮痛消炎剤、川崎病用剤

アスピリン原末「マルイシ」

日本薬局方　アスピリン

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．川崎病を除く効能又は効果に使用する場合
（１）本剤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）消化性潰瘍のある患者［プロスタグランジン生合成の抑制により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。］（ただし、「１．慎重投与」の項参照）
（３）重篤な血液の異常のある患者［血小板機能障害を起こし、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。］（「４．副作用」の項参照）
（４）重篤な肝障害のある患者［肝障害をさらに悪化させるおそれがある。］
（５）重篤な腎障害のある患者［腎障害をさらに悪化させるおそれがある。］
（６）重篤な心機能不全のある患者［腎のプロスタグランジン生合成を抑制し、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため、心機能をさらに悪化させるおそれがある。］
（７）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［重症の喘息発作を誘発させるおそれがある。］
（８）出産予定日12週以内の妊婦（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

２．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
（１）本剤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）消化性潰瘍のある患者［プロスタグランジン生合成の抑制により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。］（ただし、「１．慎重投与」の項参照）
（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。］
（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［重症の喘息発作を誘発させるおそれがある。］
（５）出産予定日12週以内の妊婦（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

１．組　成
本品１ｇ中　日局アスピリン１ｇ　含有。

２．性　状
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。
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。
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。
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。
融点：約136℃

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛	通常、成人にはアスピリンとして、１回0.5～1.5ｇ、１日1.0～4.5ｇを経口投与する。 なお、年齢、疾患、症状により適宜増減する。 ただし、上記の最高量までとする。
下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）	通常、成人にはアスピリンとして、１回0.5～1.5ｇを頓用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ただし、原則として１日２回までとし、１日最大4.5ｇを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）	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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

（１）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。[1)]
（２）川崎病では発症後数カ月間、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カ月間投与し、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。[1),2)]
（３）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。

＊＊【使用上の注意】（改訂箇所：＊＊＿＿＿、＊～～～）

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（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）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。］

(3) 出血傾向のある患者（解熱・鎮痛及び抗炎症剤として用いる場合）［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。］
(4) 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。］
(5) 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。］
(6) 心機能異常のある患者［腎のプロスタグランジン生合成を抑制し、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため、心機能をさらに悪化させるおそれがある。］
(7) 過敏症の既往歴のある患者
(8) 気管支喘息のある患者［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おり、それらの患者では重症な喘息発作を誘発させることがある。］
(9) 高齢者（「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」の項参照）
(10) 妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある女性（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(11) 小児（「2.重要な基本的注意」、「7.小児等への投与」の項参照）
(12) 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［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ので、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。］
(13) アルコール常飲者［消化管出血を誘発又は増強することがある。］（「3.相互作用」の項参照）
(14) 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。］（「2.重要な基本的注意」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 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才未満の水痘、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[3]。
［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（GOT）・ALT（GPT）・LDH・CK（CPK）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。］
(2) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく**対症療法**であることに留意すること。
(3) **慢性疾患**（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
　1）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。
　2）**薬物療法以外の療法**も考慮すること。
(4) **急性疾患**に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
　1）**疼痛、発熱の程度**を考慮し投与すること。
　2）原則として同一の薬剤の**長期投与**を避けること。
　3）**原因療法**があればこれを行うこと。
(5) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。**過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等**があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
(6) **感染症を不顕性化する**おそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。
(7) 他の消炎鎮痛剤との**併用を避ける**ことが望ましい。（「3.相互作用」の項参照）
(8) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、**必要最小限の使用にとどめる**など慎重に投与すること。
(9) 手術前1週間以内にアスピリンを投与した例では失血量が有意に増加したとの報告があるので、**術前の投与は慎重に行うこと**。
(10) 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。
(11) 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。

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	クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム）	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。	本剤は血漿蛋白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。
	血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、第Xa因子阻害剤（リバーロキサバン等）、抗トロンビン剤（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等）、トロンボモデュリンアルファ等）	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤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。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、クロピドグレル硫酸塩、トロンボキサン合成酵素阻害剤（オザグレルナトリウム）、プロスタグランジンE_1製剤、E_1及びI_2誘導体製剤（ベラプロストナトリウム等）、サルポグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等）		これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤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（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）			

糖尿病用剤 （ヒトインスリン、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。	本剤は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤を遊離させる。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。	本剤は血漿蛋白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。	本剤は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムを遊離させる。
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。	本剤は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
炭酸脱水酵素阻害剤 （アセタゾラミド等）	これら薬剤の副作用を増強し、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。	本剤は血漿蛋白に結合したこれら薬剤と置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤 （ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）	サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	機序は不明である。併用時に、副腎皮質ホルモン剤を減量するとサリチル酸系製剤の血中濃度が増加したとの報告がある。
リチウム製剤 （炭酸リチウム）	類薬（インドメタシン等）でリチウム中毒を起こすことが報告されている。	類薬（インドメタシン等）は腎のプロスタグランジン生合成を抑制し、リチウムの腎排泄を低下させる。
チアジド系利尿剤 （ヒドロクロロチアジド）	類薬（インドメタシン等）でチアジド系利尿剤の作用を減弱させることが報告されている。	類薬（インドメタシン等）は腎のプロスタグランジン生合成を抑制し、チアジド系利尿剤の作用を減弱させることがある。
尿酸排泄促進剤 （プロベネシド、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。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られているため、これら薬剤の効果が減弱すると考えられる。
乳酸ナトリウム	本剤の作用を減弱させることがある。	乳酸ナトリウムにより尿がアルカリ性となり、サリチル酸の尿中排泄が増加し、血中濃度が治療域以下になることがある。

非ステロイド系解熱鎮痛消炎剤	インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等	(1) これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 (2) 消化器系の副作用を増強させるおそれがある。 (3) 出血及び腎機能低下を起こすことがある。	(1) 本剤との併用により、これら薬剤の血漿蛋白結合部位からの遊離置換によると考えられる。 (2) 機序不明 (3) 作用機序は不明。
	オキシカム系消炎鎮痛剤 （ピロキシカム等）	両剤又は一方の薬剤の副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。	機序不明
	スリンダク	消化器系の副作用の発現率が上昇する。また、スリンダクの活性代謝物（スルフィド体）の血中濃度が低下する。	機序不明
	イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、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。
	COX－2選択的阻害剤 （セレコキシブ）	低用量の本剤（1日325mg以下）とセレコキシブを併用した場合、セレコキシブのみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。	主に本剤併用によるNSAIDsの消化管障害誘発によると考えられる。
ドネペジル塩酸塩		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。
β－遮断剤 （プロプラノール塩酸塩等）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 （カプトプリル等）		降圧作用が減弱することがある。	本剤がプロスタグランジン生合成を抑制することにより、プロスタグランジンを介した降圧効果を減弱させる。
ループ利尿剤 （フロセミド等）		(1) これらの薬剤の利尿作用を減弱させるおそれがある。 (2) サリチル酸中毒が発現するおそれがある。	(1) 本剤が腎のプロスタグランジン生合成を抑制することにより、これら薬剤の作用を減弱させるためと考えられる。 (2) 腎の排泄部位において両剤の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れるためと考えられる。
ニトログリセリン		ニトログリセリンの作用を減弱させるおそれがある。	本剤がプロスタグランジン生合成を抑制することにより、ニトログリセリンの血管拡張作用を減弱させる。
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	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（セラトロダスト、ラマトロバン）	ヒト血漿蛋白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蛋白結合部位で置換し、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）（フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン等）	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	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。

4．副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（1）重大な副作用

1）**ショック、アナフィラキシー**（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、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**出血**（頻度不明）：
脳出血等の頭蓋内出血：脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等：
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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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）、剥脱性皮膚炎**（0.1%未満）：
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少**（頻度不明）：
再生不良性貧血、血小板減少、白血球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。

5）**喘息発作の誘発**（頻度不明）：
喘息発作を誘発することがある。

6）**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：
AST（GOT）、ALT（GPT）、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。

7）**消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍**（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、狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、胸やけ、悪心・嘔吐、胃痛、腹痛、胃腸障害、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、胃部不快感等		
過敏症(注1)	蕁麻疹	発疹、浮腫、鼻炎様症状等	
血　液(注2)			貧血、血小板機能低下（出血時間の延長）等
皮　膚	そう痒、発汗		
精神神経系(注3)	めまい、頭痛、興奮等		
肝　臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）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		
感覚器	耳鳴、難聴、角膜炎	結膜炎	
その他(注4)	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖等		

（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）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。
（注3）このような症状があらわれた場合には減量、又は投与を中止すること。
（注4）このような症状があらわれた場合には減量、又は投与を中止すること。（血中濃度が著しく上昇していることが考えられる。）

5．高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から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。
（「2．重要な基本的注意」の項参照）

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。
［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[4]されている。］

（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のみ投与すること。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に投与する際には、川崎病を除く効能又は効果では必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与す

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[5]がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。］

(3) 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。］

7．小児等への投与

(1) 解熱・鎮痛及び抗炎症剤として用いる場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。［小児等に対する安全性は確立していない。］（「2.重要な基本的注意」の項参照）

(2) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。川崎病の治療において肝機能障害の報告[6]があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

(3) 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.重要な基本的注意」の項参照）

(4) 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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

8．過量投与

徴候と症状：耳鳴、めまい、頭痛、悪心・嘔吐、消化管出血・潰瘍、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等の酸塩基平衡障害、痙攣、昏睡等の中枢神経系障害、心血管虚脱、呼吸不全等が認められる。

処　　置：催吐、胃洗浄を行い、その上で活性炭や下剤を投与する。ブドウ糖輸液などにより体液と電解質のバランスの維持を図る。小児の高熱には、スポンジ浴を行う。炭酸水素ナトリウムの静脈注射などによりアシドーシスを補正すると共に尿のアルカリ化を図る。重篤な場合、血液透析、腹膜灌流などを考慮する。

9．適用上の注意[7]

服用時

(1) 炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム等のアルカリ性製剤と配合しないこと。

(2) 湿潤しやすい製剤との配合は望ましくない。

(3) 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。

10. その他の注意

(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[8]がある。

(2) 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。

【薬 効 薬 理】[1)、9)～14)]

1．解熱作用

アスピリンは視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散を促進すること、及びプロスタグランジン生合成を抑制することにより解熱作用を示す。

2．鎮痛作用

アスピリンは痛覚刺激によるインパルス発生の抑制、発痛物質の活性抑制、プロスタグランジン生合成抑制等の末梢作用及び中枢神経系（おそらく視床下部）の抑制により鎮痛作用を示す。

3．抗炎症作用（抗リウマチ作用）

アスピリンはプロスタグランジン生合成抑制、生体高分子との相互作用（蛋白分解酵素の活性抑制、リボソーム膜の安定化、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制、ムコ多糖類生合成の抑制等）により抗炎症作用を示す。

4．川崎病

川崎病の急性期において、アスピリンは高用量投与による抗炎症作用により血管や心筋の炎症を抑えて心血管後遺症の発生を抑制するとともに、発熱などの臨床症状を改善することを目的として使用される。そして、解熱後の回復期から慢性期においては、低用量投与による血小板凝集抑制作用により血栓形成を抑制することを目的として使用される。

【有効成分に関する理化学的知見】

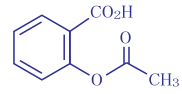
一般名：アスピリン（Aspirin）

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：$C_9H_8O_4$

分子量：180.16

構造式：



【取扱い上の注意】[7)]

本品は吸湿によって脱アセチル化がおこり、この際生じる酢酸が更に変化を促進するので、乾燥をよほど厳密にしないとびん等気密容器にたくわえることはかえってよくない。

【包　　装】

500 g

【主 要 文 献】

1）日本小児循環器学会：川崎病急性期治療のガイドライン，日本小児循環器学会雑誌：20(1)，54(2004)

2）日本循環器学会，日本心臓病学会，日本小児科学会，日本小児循環器学会，日本胸部外科学会合同研究班：川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン，Circ. J. 67 Suppl. IV, 1111(2003)

3）厚生省医薬安全局：医薬品等安全性情報No. 151(1998)

4）厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No. 66(1984)

5）長浜萬蔵他：先天異常，6，20（1966）

6）赤木禎治他：綜合臨牀，44(10)，2410（1995）

7）第十七改正日本薬局方解説書C－94(2016)

8）Sim，S. M. et al.：Br. J. Clin. Pharmac., 32，17(1991)

9）高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第10版［上巻］，872（2003）

10）熊谷洋他：臨床薬理学大系，第4巻，8（1969）

11）熊谷洋他：臨床薬理学大系，第6巻，58（1969）

12）高木敬次郎他：薬物学，216（1984）

13）坂登光夫：薬局，35（3），23（1984）

14）高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第10版［下巻］，1958（2003）

【文献請求先】

丸石製薬株式会社　学術情報部

〒538-0042　大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元

㊧ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2