最新の添付文書を参照すること

（案）

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版）

日本標準商品分類番号
873339

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤
リバーロキサバン錠
処方箋医薬品注)

イグザレルト®錠 10mg
イグザレルト®錠 15mg

Xarelto tablets 10mg/15mg

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Dx

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈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〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

成人

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児
〇静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
〇Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

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

小児

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・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 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.4 体重 20kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重 20kg 以上 50kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠 2.5mg 又はドライシロップを使用すること。また、体重 50kg 以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

8.15Fontan 手術後患者においては Fontan 循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

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

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

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

9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.32 歳未満及び 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3 参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期 3 週間、並びに Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	フルコナゾールが CYP3A4 を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇したとの報告	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン［16.7.3 参照］	がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期 3 週間、並びに Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10mg1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン［16.7.4 参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫	

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

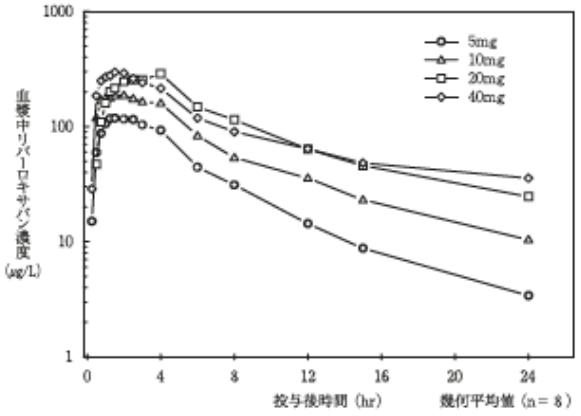
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何CV（%））、n=8

16.1.2 反復投与

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

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何CV（%））、n=12

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

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

幾何平均値（幾何CV（%））

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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

16.3.2 タンパク結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

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

16.6.2 肝障害患者

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

16.6.3 小児

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。［13.2 参照］

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量※でドライシロップを投与した。

n	AUC(0-24),ss (μg･h/L)	Cmax,ss (μg/L)	Ctrough,ss (μg/L)
76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)

幾何平均値（範囲）

※：Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認された用法・用量と同一

体重 30kg 以上の小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者（9 歳以上）にリバーロキサバンを承認用法・用量で投与した場合の曝露量を、Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（パート A）及び小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量で投与した場合の曝露量は非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であった。［9.7.3 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

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

16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

16.7.4 リファンピシン

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

16.7.5 エノキサパリン

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

16.7.6 アスピリン

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

16.7.7 クロピドグレル

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

16.7.8 ナプロキセン

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

16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子 12 例（*VKORC1* 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している被験者）にワルファリンを反復投与し、PT-INR が 2.0～3.0 に到達した後に、リバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Ⅹa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。リバーロキサバン投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。［8.6、8.12、10.2 参照］

16.7.10 その他の薬剤

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

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

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100 患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目※	138（18.04）	124（16.42）	1.11 (0.87～1.42)

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100 患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
重大な出血	26（3.00）	30（3.59）	0.85 (0.50～1.43)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119（15.42）	99（12.99）	1.20 (0.92～1.56)

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

非弁膜症性心房細動患者 14236 例（安全性解析対象例数）に対して本剤 20mg（CLcr：30～49mL/min の患者には 15mg）QD [注1)] 又はワルファリンナトリウム（PT-INR：2.0～3.0）が夕食後に投与された。平均投与期間は本剤群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日であった。有効性主要評価項目は本剤群 6958 例中 188 例、ワルファリン群 7004 例中 241 例に認められ、年間イベント発現率はそれぞれ 1.71 及び 2.16（/100 患者年）であり、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された（HR：0.79、95%CI：0.66～0.96、非劣性の許容限界値：HR1.46、per protocol 解析対象集団、治験薬投与下）。

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

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

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8)]。

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

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

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

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

有効性主要評価項目（症候性 DVT 又は PE の複合エンドポイント）は、急性 DVT 患者では本剤 15mgBID→15mgQD 群の 25 例中 1 例（4.0%）に PE が認められ、他群には認められなかった。急性 PE 患者では本剤群 30 例及び対照

薬群7例のいずれにおいても、有効性主要評価項目の発現は認められなかった（ITT解析対象集団）。
安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

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

BID：1日2回、QD：1日1回（安全性解析対象集団、治験薬投与下）
※1：最低初期5日間未分画ヘパリン静注との併用下でワルファリン（目標PT-INR：1.5～2.5）を継続投与
※2：「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

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

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）

急性症候性DVT又はPE患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（EINSTEIN-DVT及びPE試験）を実施した。
症候性の急性DVT患者3429例及び急性PE患者4817例（安全性解析対象例数）に対して、初期3週間は本剤15mgBID、その後は20mgQD[注1)]が食後に投与、又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kgBID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬（目標PT-INR：2.0～3.0）の標準治療が対照薬として投与された※。投与期間は医師の判断により3、6又は12ヵ月に決定された。平均投与期間は、急性DVT患者で本剤群194.4日、対照薬群188.2日、急性PE患者で本剤群216.9日、対照薬群214.9日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。
※：抗凝固療法の開始が必要な場合、治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬（ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした。急性DVT患者では、本剤群の1731例中1264例及び対照薬群の1718例中1213例で、急性PE患者では、本剤群の2419例中2237例、対照薬群2413例中2223例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT解析対象集団）。なお、ヘパリンの前投与があった場合、治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6～12時間の間又は1日1回投与終了後12～24時間の間に行い、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12～24時間の間に行うとの規定を設けた。

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

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

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

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

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

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

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

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

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

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

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

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

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

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

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

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）

※1：再発性症候性 VTE の発現頻度

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）

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

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

小児の Fontan 手術後 4 ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象に、本剤[注2)]の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討する多施設共同試験（UNIVERSE 試験）※1を実施した。

小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 110 例（安全性解析対象例数）に対して、本剤群では非日本人成人に本剤 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の Fontan 手術後患者に対する承認用法・用量のうち、体重 30kg 未満の区分）が投与され、対照群ではアセチルサリチル酸（ASA）約 5mg/kg を 1 日 1 回投与した※2。いずれの群も投与期間は 12 ヵ月間とし、体重増加による用量調整は第 6 ヵ月時点で実施した。平均投与期間は、本剤群 331.8 日、対照群 336.4 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：本試験はパート A 及びパート B から構成され、薬物動態及び薬力学を評価するパート A では非盲検、非対照とし、安全性及び有効性を評価するパート B では無作為化、非盲検、実薬対照とした。

※2：本剤群の 76 例（パート A 12 例、パート B 64 例）中 61 例、対照群の 34 例中 29 例が前治療として抗血小板薬又は抗凝固薬の投与を受けていた。前治療の内訳は、ASA が本剤群 48 例及び対照群 23 例、ヘパリンが本剤群 18 例及び対照群 6 例、ワルファリンが本剤群 11 例及び対照群 5 例であった。

有効性主要評価項目の発現頻度（パート B、治験薬投与終了までの期間）は、本剤群 1.6%、対照群 8.8%であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
有効性主要評価項目※1	1（1.6）	NA	3（8.8）	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（最大の解析対象集団、パート B、治験薬投与終了までの期間※2）

※1：あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）

※2：治験薬の初回投与から最終来院（すなわち、最終有効性評価日；第 12 ヵ月又は中止時来院）まで

安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現頻度（パートB、治験薬投与下）は本剤群1.6%、対照群0%であった[14)]。本剤群で認められた「重大な出血」は鼻出血であった。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
重大な出血※1	1※2 (1.6)	NA	0	NA
重大ではないが臨床的に問題となる出血	4 (6.3)	0.0-13.0	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0例又は1例の場合CIは算出せず（安全性解析対象集団、パートB、治験薬投与下）
※1：安全性主要評価項目
※2：成人において濃厚赤血球又は全血2単位以上に相当する量の輸血

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤が投与された小児のFontan手術後の機能的単心室症患者76例中23例（30.3%）に認められた。主な副作用は、斑状出血6例（7.9%）、鼻出血3例（3.9%）、血腫3例（3.9%）であった。

本試験では、日本人小児のFontan手術後の機能的単心室症患者9例（本剤群8例、対照群1例）が投与を受けた。本剤群、対照群ともにあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は認められなかった。「重大な出血」は、本剤群1例（輸血を要する鼻出血）で認められた。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

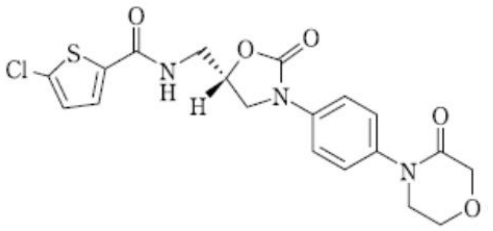
本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[15)]。

18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[15)-17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバーロキサバン（Rivaroxaban）
化学名：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：435.88
性状：本品は白色～微黄色の粉末である。
化学構造式：



21. 承認条件

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

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

23. 主要文献

1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.4.6）
2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2012年1月18日承認、CTD2.6.6.6.3）
4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4）
5）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7）社内資料：日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.46）
8）社内資料：非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.47）
9）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.4）
10）社内資料：日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.5）
11）社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.1）
12）社内資料：急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（2015年9月24日承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12）
14）社内資料：Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験（202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1）
15）Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521

16) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
17) 社内資料: マウスにおける血栓塞栓死予防試験 (2012年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること

（案）

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版）

日本標準商品分類番号
873339

選択的直接作用型第Ⅹa 因子阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

リバーロキサバン細粒
処方箋医薬品[注)]

イグザレルト®細粒分包 10mg
イグザレルト®細粒分包 15mg

Xarelto fine granules 10mg/15mg

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Dx

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈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〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

成人

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療

法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

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

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

6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

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

小児

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

〈Fontan手術施行後における血栓・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回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.4 体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠2.5mg又はドライシロップを使用すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

8.12 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は、ワルファリンから本剤への切り替えを控えること。初期3週間治療後は、ワルファリンから本剤へ

の切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断すること。［16.7.9 参照］

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

8.15Fontan 手術後患者においては Fontan 循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

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

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

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

9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.3 2 歳未満及び 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3 参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタッツ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
［8.4、16.7.6-16.7.8参照］		
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	
リファンピシン［16.7.4参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
		浮腫、食欲減退、疲労	発熱、硬膜下血腫	

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

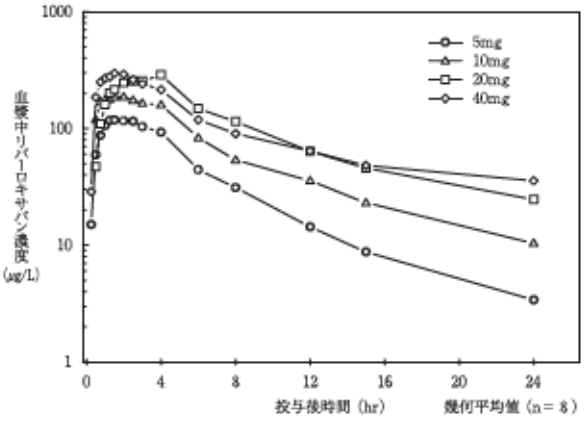
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何CV（%））、n=8

16.1.2 反復投与

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

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何CV（%））、n=12

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

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

幾何平均値（幾何CV（%））

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

16.1.3 生物学的同等性

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

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何CV（%））（薬物動態解析対象集団）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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

16.3.2 タンパク結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

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

16.6.2 肝障害患者

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

16.6.3 小児

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。［13.2 参照］

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量※でドライシロップを投与した。

n	AUC(0-24),ss (μg･h/L)	Cmax,ss (μg/L)	Ctrough,ss (μg/L)
76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)

幾何平均値（範囲）

※：Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認された用法・用量と同一

体重 30kg 以上の小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者（9 歳以上）にリバーロキサバンを承認用法・用量で投与した場合の曝露量を、Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（パート A）及び小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量で投与した場合の曝露量は非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であった。［9.7.3 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

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

16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

16.7.4 リファンピシン

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

16.7.5 エノキサパリン

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

16.7.6 アスピリン

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

16.7.7 クロピドグレル

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

16.7.8 ナプロキセン

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

16.7.9 ワルファリン

日本人健康成人男子 12 例（*VKORC1* 遺伝子 1639 位の A アレルがホモ接合体を有している被験者）にワルファリンを反復投与し、PT-INR が 2.0～3.0 に到達した後に、リバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Ⅹa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。リバーロキサバン投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。［8.6、8.12、10.2 参照］

16.7.10 その他の薬剤

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

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

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100 患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目※	138（18.04）	124（16.42）	1.11 (0.87～1.42)
重大な出血	26（3.00）	30（3.59）	0.85 (0.50～1.43)

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100 患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119（15.42）	99（12.99）	1.20 (0.92～1.56)

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

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

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

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

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8)]。

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

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

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

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

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

安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

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

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

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

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

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

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）

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

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

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

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

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

（ITT 解析対象集団）

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

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

※3：致死的 PE 又は PE の可能性が否定できない原因不明の死亡

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

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

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

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

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

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象に、本剤[注 3)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、

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

※1：ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了4時間後、低分子量ヘパリンの1日2回投与終了12時間後又は1日1回投与終了24時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了24時間後に本剤投与を行うとの規定を設けた。
※2：24時間の間隔を空けた2回の測定でINRが2.0を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できた。

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

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

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

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

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

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

小児のFontan手術後4ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象に、本剤[注4)]の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討する多施設共同試験（UNIVERSE試験）※1を実施した。
小児のFontan手術後の機能的単心室症患者110例（安全性解析対象例数）に対して、本剤群では非日本人成人に本剤10mgを1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児のFontan手術後患者に対する承認用法・用量のうち、体重30kg未満の区分）が投与され、対照群ではアセチルサリチル酸（ASA）約5mg/kgを1日1回投与した※2。いずれの群も投与期間は12ヵ月間とし、体重増加による用量調整は第6ヵ月時点で実施した。平均投与期間は、本剤群331.8日、対照群336.4日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：本試験はパートA及びパートBから構成され、薬物動態及び薬力学を評価するパートAでは非盲検、非対照とし、安全性及び有効性を評価するパートBでは無作為化、非盲検、実薬対照とした。
※2：本剤群の76例（パートA 12例、パートB 64例）中61例、対照群の34例中29例が前治療として抗血小板薬又は抗凝固薬の投与を受けていた。前治療の内訳は、ASAが本剤群48例及び対照群23例、ヘパリンが本剤群18例及び対照群6例、ワルファリンが本剤群11例及び対照群5例であった。

有効性主要評価項目の発現頻度（パートB、治験薬投与終了までの期間）は、本剤群1.6%、対照群8.8%であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
有効性主要評価項目※1	1（1.6）	NA	3（8.8）	0.0-19.8

NA：0例又は1例の場合CIは算出せず（最大の解析対象集団、パートB、治験薬投与終了までの期間※2）
※1：あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）
※2：治験薬の初回投与から最終来院（すなわち、最終有効性評価日；第12ヵ月又は中止時来院）まで

安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現頻度（パートB、治験薬投与下）は本剤群1.6%、対照群0%であった[14)]。本剤群で認められた「重大な出血」は鼻出血であった。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
重大な出血※1	1※2（1.6）	NA	0	NA

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	4 (6.3)	0.0-13.0	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（安全性解析対象集団、パート B、治験薬投与下）
※1：安全性主要評価項目
※2：成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤が投与された小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 76 例中 23 例（30.3%）に認められた。主な副作用は、斑状出血 6 例（7.9%）、鼻出血 3 例（3.9%）、血腫 3 例（3.9%）であった。

本試験では、日本人小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 9 例（本剤群 8 例、対照群 1 例）が投与を受けた。本剤群、対照群ともにあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は認められなかった。「重大な出血」は、本剤群 1 例（輸血を要する鼻出血）で認められた。

注 1）錠剤
注 2）本剤の成人における承認用法・用量は、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では 15mg1 日 1 回投与である。なお、腎機能の程度に応じて減量する場合は、10mg1 日 1 回投与である。「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では、発症後の初期 3 週間は 15mg1 日 2 回投与、その後は 15mg1 日 1 回投与である。
注 3）錠剤又はドライシロップ
注 4）ドライシロップ

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

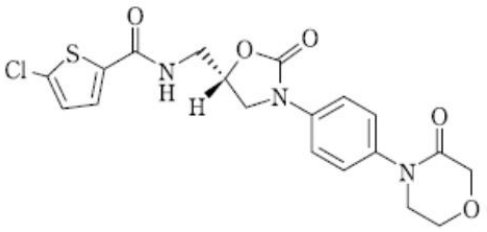
本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[15]。

18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[15)-17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバーロキサバン (Rivaroxaban)
化学名：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：435.88
性状：本品は白色～微黄色の粉末である。
化学構造式：



21. 承認条件

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イグザレルト細粒分包 10mg〉
90 包［3 包×30］
〈イグザレルト細粒分包 15mg〉
90 包［3 包×30］

23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6) 社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7) 社内資料：日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
8) 社内資料：非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）
9) 社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.4）
10) 社内資料：日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
11) 社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
12) 社内資料：急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.12）
14) 社内資料：Fontan 手術後の 2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）
15) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
16) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

最新の添付文書を参照すること　（案）

20XX 年 XX 月改訂（第 x 版）

日本標準商品分類番号
873339

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

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

イグザレルト®OD 錠 10mg
イグザレルト®OD 錠 15mg

Xarelto OD tablets 10mg/15mg

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること　DX

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈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〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

成人

〇非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
〇静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

小児

〇静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
〇Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

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

小児

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・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 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.4 体重 20kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重 20kg 以上 50kg 未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠 2.5mg 又はドライシロップを使用すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

8.15Fontan手術後患者においてはFontan循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1参照］

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

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

9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3参照］

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

・在胎週数37週未満
・体重2.6kg未満
・経口栄養の期間が10日未満

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.3 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［8.4、16.7.6-16.7.8 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期 3 週間、並びに Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重 30kg 以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並	フルコナゾールが CYP3A4 を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン ［16.7.4参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	

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

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

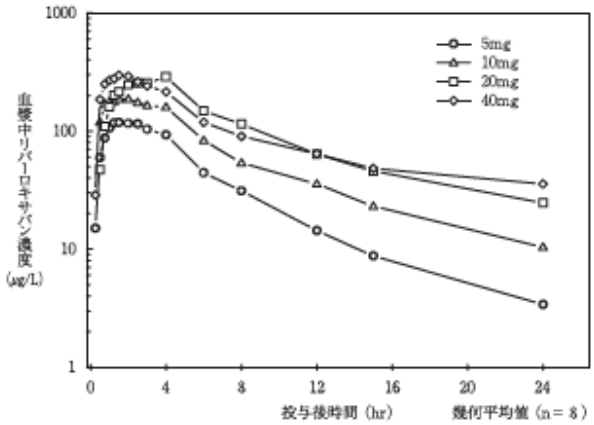
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



投与量	AUC（μg･h/L）	Cmax（μg/L）	tmax※（h）	$t_{1/2}$（h）
5mg	815.5（13.2）	141.3（14.5）	1.4（0.5～2.5）	5.7（19.8）
10mg	1564（24.5）	226.9（18.7）	1.4（0.5～4.0）	7.1（35.3）

投与量	AUC（μg･h/L）	Cmax（μg/L）	tmax※（h）	$t_{1/2}$（h）
20mg	2777（26.9）	341.7（29.6）	3.3（0.5～4.0）	8.9（50.1）
40mg	3051（21.3）	329.4（26.1）	1.4（0.5～2.0）	12.6（40.0）

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

16.1.2 反復投与

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

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

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

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※：合計 72 例の血漿中濃度データに基づく推定値

16.1.3 生物学的同等性

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

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））（薬物動態解析対象集団）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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

16.3.2 タンパク結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

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

16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類Ａ８例）では、リバーロキサバン 10mg を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUC は 1.2 倍上昇）、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類Ｂ８例）では健康被験者と比較して AUC が 2.3 倍上昇した。なお、非結合型の AUC は 2.6 倍上昇した。第Ｘa 因子活性阻害率は 2.6 倍増加し、PT（秒）も 2.1 倍延長した。Child-Pugh 分類Ｃの患者における検討は実施していない（外国人データ）。［2.4、9.3.2 参照］

16.6.3 小児

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg [注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を１日１回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。［13.2 参照］

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を１日１回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量※でドライシロップを投与した。

n	AUC(0-24),ss（μg･h/L）	Cmax,ss（μg/L）	Ctrough,ss（μg/L）
76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)

幾何平均値（範囲）

※：Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認された用法・用量と同一

体重 30kg 以上の小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者（9 歳以上）にリバーロキサバンを承認用法・用量で投与した場合の曝露量を、Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（パート A）及び小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量で投与した場合の曝露量は非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を１日１回投与したときと同程度であった。［9.7.3 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

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

16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

16.7.4 リファンピシン

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

16.7.5 エノキサパリン

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

16.7.6 アスピリン

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

16.7.7 クロピドグレル

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

16.7.8 ナプロキセン

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

16.7.9 ワルファリン

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

ンを反復投与し、PT-INR が 2.0～3.0 に到達した後に、リバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回反復投与に切り替えた際、aPTT、第Ⅹa 因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが、PT 及び PT-INR のピーク値はリバーロキサバン単独投与時と比較しそれぞれ 2.3 倍及び 2.9 倍になった。リバーロキサバン投与開始後 3 日目には、ワルファリンの影響は消失した。なお、薬物動態に相互作用は認められなかった。［8.6、8.12、10.2 参照］

16.7.10 その他の薬剤

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下、1 施設分の症例を集計から除外）

※1：脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント

※2：脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント

※3：脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[8]。

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

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

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

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

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

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

安全性に関しては、以下の成績が得られた[9),10)]。

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

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

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

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

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

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（成人）

急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象に、本剤[注1)]の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、

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

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

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

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

（ITT解析対象集団）

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

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

※3：致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

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

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

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

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

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

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（小児）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

小児のFontan手術後4ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象に、本剤[注4)]の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討する多施設共同試験（UNIVERSE試験）※1を実施した。
小児のFontan手術後の機能的単心室症患者110例（安全性解析対象例数）に対して、本剤群では非日本人成人に本剤10mgを1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児のFontan手術後患者に対する承認用法・用量のうち、体重30kg未満の区分）が投与され、対照群ではアセチルサリチル酸（ASA）約5mg/kgを1日1回投与した※2。いずれの群も投与期間は12ヵ月間とし、体重増加による用量調整は第6ヵ月時点で実施した。平均投与期間は、本剤群331.8日、対照群336.4日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：本試験はパートA及びパートBから構成され、薬物動態及び薬力学を評価するパートAでは非盲検、非対照とし、安全性及び有効性を評価するパートBでは無作為化、非盲検、実薬対照とした。
※2：本剤群の76例（パートA 12例、パートB 64例）中61例、対照群の34例中29例が前治療として抗血小板薬又は抗凝固薬の投与を受けていた。前治療の内訳は、ASAが本剤群48例及び対照群23例、ヘパリンが本剤群18例及び対照群6例、ワルファリンが本剤群11例及び対照群5例であった。

有効性主要評価項目の発現頻度（パートB、治験薬投与終了までの期間）は、本剤群1.6%、対照群8.8%であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
有効性主要評価項目※1	1 (1.6)	NA	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0例又は1例の場合CIは算出せず（最大の解析対象集団、パートB、治験薬投与終了までの期間※2）
※1：あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）
※2：治験薬の初回投与から最終来院（すなわち、最終有効性評価日；第12ヵ月又は中止時来院）まで

安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現頻度（パートB、治験薬投与下）は本剤群1.6%、対照群0%であった[14]。本剤群で認められた「重大な出血」は鼻出血であった。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
重大な出血※1	1※2 (1.6)	NA	0	NA
重大ではないが臨床的に問題となる出血	4 (6.3)	0.0-13.0	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0例又は1例の場合CIは算出せず（安全性解析対象集団、パートB、治験薬投与下）
※1：安全性主要評価項目
※2：成人において濃厚赤血球又は全血2単位以上に相当する量の輸血

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤が投与された小児のFontan手術後の機能的単心室症患者76例中23例（30.3%）に認められた。主な副作用は、斑状出血 6例（7.9%）、鼻出血3例（3.9%）、血腫3例（3.9%）であった。

本試験では、日本人小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者9例（本剤群8例、対照群1例）が投与を受けた。本剤群、対照群ともにあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は認められなかった。「重大な出血」は、本剤群1例（輸血を要する鼻出血）で認められた。

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

注 4）ドライシロップ

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Xa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[15]。

18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[15)-17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバーロキサバン（Rivaroxaban）

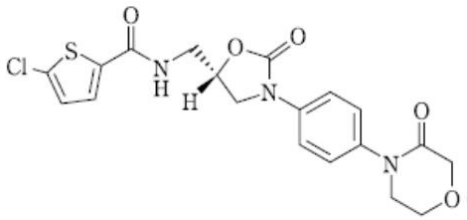
化学名：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

分子量：435.88

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

化学構造式：



21. 承認条件

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イグザレルト OD 錠 10mg〉

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

〈イグザレルト OD 錠 15mg〉

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

23. 主要文献

1）社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4）社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5）Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7）社内資料：日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
8）社内資料：非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）
9）社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.4）
10）社内資料：日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
11）社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
12）社内資料：急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験（イグザレルト錠 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
13）社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.12）
14）社内資料：Fontan 手術後の 2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）
15）Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
16）Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
17）社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 x 版）

（案）

日本標準商品分類番号
873339

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

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

イグザレルト®ドライシロップ小児用 51.7mg
イグザレルト®ドライシロップ小児用 103.4mg
Xarelto dry syrup for pediatric 51.7mg/103.4mg

	承認番号	販売開始
51.7mg	30300AMX00015000	2021 年 7 月
103.4mg	30300AMX00016000	2021 年 7 月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.6 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.8 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］
2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1、16.6.1 参照］
2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

6. 用法及び用量

〈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 5mg を 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ約 24 時間、約 12 時間及び約 8 時間おきに投与する。

体重	1 回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）			1 日用量
	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回	
2.6kg 以上 3kg 未満			0.8mg	2.4mg

体重	1回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）			1日用量
	1日1回	1日2回	1日3回	
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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、2歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を1回量とし、1日2回又は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。

体重	1回量（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）		1日用量
	1日1回	1日2回	
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	5.0mg
30kg 以上 50kg 未満	7.5mg		7.5mg
50kg 以上	10mg		10mg

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

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

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

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

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

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

8.10 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

8.12 Fontan 手術後患者においては Fontan 循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

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

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

9.1.2 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者

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

9.2.2 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3 参照］

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）[3]が報告されている。［2.10 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.2 2 歳未満及び 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3 参照］

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9 参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 分包して交付しないこと。

14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製方法

本剤の容器に水を加え、均一に懸濁されるまで60秒以上振り混ぜて調製する。51.7mg入り瓶については1瓶に水50mL、103.4mg入り瓶については1瓶に水100mLを加えて懸濁すると、リバーロキサバンとして1mg/mLの懸濁液となる。なお、調製後のシロップ剤を水若しくは他の液でさらに希釈しないこと。

14.2.2 投与時

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

14.2.3 保存時

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

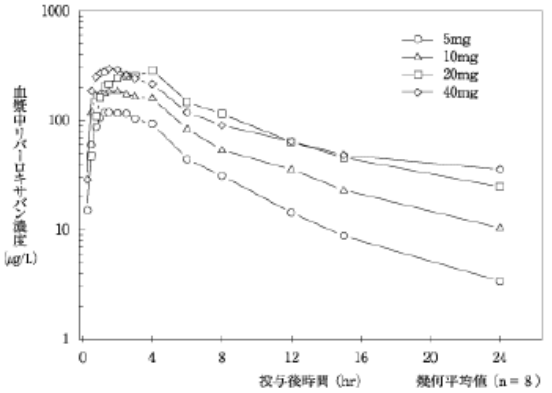
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

16.1.2 反復投与

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

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

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

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

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※：合計 72 例の血漿中濃度データに基づく推定値

16.1.3 生物学的同等性

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

投与量	製剤	AUC(0-tlast) (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg (n=30)	ドライシロップ	1010 (27.6)	143 (23.1)	1.5 (0.75～4.0)	10.1 (43.9)
	錠	989 (29.6)	127 (27.5)	2.5 (0.75～4.0)	10.8 (42.9)
15mg (n=43)	ドライシロップ	1840 (23.9)	256 (23.1)	1.5 (0.5～4.0)	7.90 (50.7)
	錠	1720 (23.6)	222 (28.4)	2.5 (0.5～6.0)	7.98 (55.0)

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何 CV（%））（薬物動態解析対象集団）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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

16.3.2 タンパク結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排出

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者（成人）

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

16.6.2 肝障害患者（成人）

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A 8 例）では、リバーロキサバン 10mg を投与した際の薬物

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

16.6.3 小児

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

小児の急性静脈血栓塞栓症（VTE）患者（18 歳未満）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg[注)]（日本人成人にリバーロキサバン 15mg）を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与した。［13.2 参照］

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

幾何平均値（幾何 CV（%））

※1：錠剤又はドライシロップとして投与

※2：ドライシロップとして投与

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量※でドライシロップを投与した。

n	AUC(0-24),ss（μg･h/L）	Cmax,ss（μg/L）	Ctrough,ss（μg/L）
76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)

幾何平均値（範囲）

※：Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認された用法・用量と同一

体重 30kg 以上の小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者（9 歳以上）にリバーロキサバンを承認用法・用量で投与した場合の曝露量を、Fontan 手術後の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（パート A）及び小児の急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量で投与した場合の曝露量は非日本人成人にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときと同程度であった。［9.7.2 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

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

16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール

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

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

16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン

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

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

16.7.4 リファンピシン

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

16.7.5 エノキサパリン

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

16.7.6 アスピリン

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

16.7.7 クロピドグレル

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

16.7.8 ナプロキセン

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

16.7.9 ワルファリン

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

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

16.7.10 その他の薬剤

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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

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

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

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

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

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

（最大の解析対象集団。主要投与期間中）

※1：再発性症候性VTEの発現頻度

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

安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群3.0%、対照群1.9%（HR：1.58、95%CI：0.51～6.27）、「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0%及び1.2%であった[7)]。

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

（安全性解析対象集団、治験薬投与下。主要投与期間）

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

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

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

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

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

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

小児の Fontan 手術後 4 ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討する多施設共同試験（UNIVERSE 試験）※1 を実施した。

小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 110 例（安全性解析対象例数）に対して、本剤群では非日本人成人に本剤 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の Fontan 手術後患者に対する承認用法・用量のうち、体重 30kg 未満の区分）が投与され、対照群ではアセチルサリチル酸（ASA）約 5mg/kg を 1 日 1 回投与した※2。いずれの群も投与期間は 12 ヵ月間とし、体重増加による用量調整は第 6 ヵ月時点で実施した。平均投与期間は、本剤群 331.8 日、対照群 336.4 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：本試験はパート A 及びパート B から構成され、薬物動態及び薬力学を評価するパート A では非盲検、非対照とし、安全性及び有効性を評価するパート B では無作為化、非盲検、実薬対照とした。

※2：本剤群の 76 例（パート A 12 例、パート B 64 例）中 61 例、対照群の 34 例中 29 例が前治療として抗血小板薬又は抗凝固薬の投与を受けていた。前治療の内訳は、ASA が本剤群 48 例及び対照群 23 例、ヘパリンが本剤群 18 例及び対照群 6 例、ワルファリンが本剤群 11 例及び対照群 5 例であった。

有効性主要評価項目の発現頻度（パート B、治験薬投与終了までの期間）は、本剤群 1.6%、対照群 8.8%であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
有効性主要評価項目※1	1 (1.6)	NA	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（最大の解析対象集団、パート B、治験薬投与終了までの期間※2）

※1：あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）

※2：治験薬の初回投与から最終来院（すなわち、最終有効性評価日；第 12 ヵ月又は中止時来院）まで

安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現頻度（パート B、治験薬投与下）は本剤群 1.6%、対照群 0%であった[8]。本剤群で認められた「重大な出血」は鼻出血であった。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
重大な出血※1	1※2 (1.6)	NA	0	NA
重大ではないが臨床的に問題となる出血	4 (6.3)	0.0-13.0	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（安全性解析対象集団、パート B、治験薬投与下）

※1：安全性主要評価項目

※2：成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤が投与された小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 76 例中 23 例（30.3%）に認められた。主な副作用は、斑状出血 6 例（7.9%）、鼻出血 3 例（3.9%）、血腫 3 例（3.9%）であった。

本試験では、日本人小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 9 例（本剤群 8 例、対照群 1 例）が投与を受けた。本剤群、対照群ともにあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は認められなかった。「重大な出血」は、本剤群 1 例（輸血を要する鼻出血）で認められた。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[9]。

18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[9)-11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバーロキサバン（Rivaroxaban）

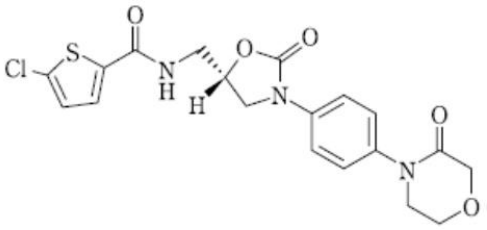
化学名：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide

分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

分子量：435.88

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg〉

1 瓶

〈イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg〉

1 瓶

23. 主要文献

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

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

3) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6) 社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7) 社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.12）
8) 社内資料：Fontan 手術後の 2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）
9) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
10) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
11) 社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（イグザレルト錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月改訂（第 X 版）

日本標準商品分類番号
873339

選択的直接作用型第Xa 因子阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

承認番号	販売開始
30400AMX00209000	2022 年 10 月

リバーロキサバン錠
処方箋医薬品注)

イグザレルト®錠 2.5mg

Xarelto tablets 2.5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある。］［1.1、11.1.1 参照］
2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者［9.3.1 参照］
2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者［9.3.2、16.6.2 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1 参照］
2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］
2.9 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。］

〈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〉

2.10 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満）の患者［9.2.1、16.6.1 参照］

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

2.11 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イグザレルト錠2.5mg
有効成分	1錠中リバーロキサバン2.5mg含有
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	イグザレルト錠2.5mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡黄色
外形	
直径	6mm
厚さ	2.8mm
質量	87.5mg
識別コード	

4. 効能又は効果

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手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

6. 用法及び用量

〈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手術施行後における血栓・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2.5mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2参照］

7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤2剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2参照］

7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.4 体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。体重20kg以上50kg未満で本剤（錠剤）の服用が困難な小児等には、リバーロキサバンドライシロップを選択すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

8.4 抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、シロスタゾール、プラスグレル及びチカグレロルの併用は禁止されていたため、併用時の安全性について情報はない。［1.1、7.2、10.2、11.1.1参照］

8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では本剤の投与後12時間以上、Fontan手術後患者では本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1参照］

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

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

8.8 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者で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。

Fontan手術後患者では、1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導すること。1

日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目に2回分を服用させてもよい。2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。翌日からは決められた1日1回又は2回の服用を行うよう指導すること。

8.9 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

8.10 Fontan手術後患者においてはFontan循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。［1.1、11.1.1参照］

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

9.1.2 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者

脳卒中又はTIAの既往歴のある下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者には、本剤投与の適否を慎重に検討すること。特に、脳卒中発症後日の浅い患者や抗血小板剤2剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、当該既往歴のある患者は除外されている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。［2.10、2.11、16.6.1参照］

9.2.2 重度の腎障害のある患者

〈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〉

本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1参照］

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

投与しないこと。Fontan手術後患者を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1参照］

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。［2.3参照］

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈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〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.2 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタッツ）	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4及びP-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 ［16.7.5、16.7.9参照］	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。 Fontan手術後患者では投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照］		
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラーゼ等）	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 Fontan手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3 参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 Fontan 手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。	これらの薬剤が CYP3A4 及び P-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リファンピシン ［16.7.4 参照］	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

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

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注）副作用の頻度については、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、並びに小児の Fontan 手術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき算出した。

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

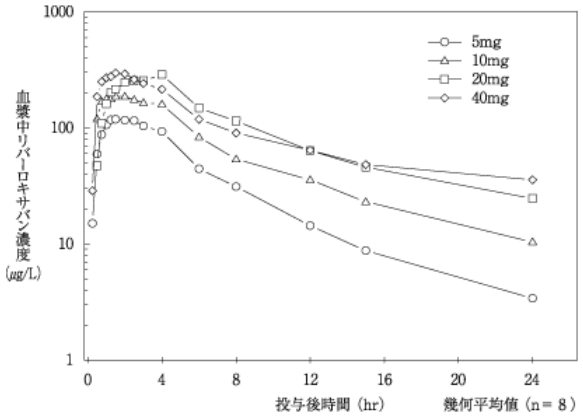
15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後 1～7 日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=8

外国人健康成人男子 23 例に本剤 2.5、5 及び 10mg[注)] を空腹時に単回経口投与した際、血漿中未変化体濃度は投与後 0.75～6 時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達した。AUC は投与量に比例して増加した。

投与量	AUC (μg･h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg	321 (28.8)	52.0 (28.1)	2.0 (0.75～4.0)	4.99 (28.8)
5mg	626 (18.8)	90.6 (24.0)	1.5 (0.75～6.0)	6.79 (33.4)
10mg	1110 (25.2)	138 (29.7)	2.5 (1.0～4.0)	10.8 (42.2)

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=23

16.1.2 反復投与

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

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

※：中央値（範囲）　　幾何平均値（幾何 CV（%））、n=12

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

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

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

16.2 吸収
16.2.1 バイオアベイラビリティ
リバーロキサバン5mg及び20mg[注)]を空腹時に経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ112%及び66%であった（外国人データ）。
16.2.2 食事の影響
(1) リバーロキサバン20mg[注)]を食後に投与した際、AUCは空腹時投与した際と比較し39%増加した（外国人データ）。
(2) 日本人若年健康成人男子11例に、リバーロキサバン15mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時にはtmaxの遅延が認められたが、AUC、Cmaxに影響は認められなかった。
(3) 健康成人男子24例にリバーロキサバン10mg[注)]を空腹時及び食後に単回経口投与した際、食後投与時にはtmaxの遅延が認められたが、AUC、Cmaxに影響は認められなかった（外国人データ）。

16.3 分布
16.3.1 分布容積
リバーロキサバンを静脈内投与した際、分布容積（Vss）は約50Lであった（外国人データ）。
16.3.2 タンパク結合率
*In vitro*試験において、リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は約92～95%であった。主にアルブミンに結合する。

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

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

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎障害患者
軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min）、中等度（CLcr：30～49mL/min）及び重度（CLcr：15～29mL/min）の腎障害のある患者各8例にリバーロキサバン10mg[注)]を空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間（PT（秒））も1.3、2.2及び2.4倍延長した。CLcrが15mL/min未満の患者における検討は実施していない（外国人データ）。[2.10、2.11、9.2.1-9.2.3参照]
16.6.2 肝障害患者
軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類A 8例）では、リバーロキサバン10mg[注)]を投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUCは1.2倍上昇）、薬力学的効果に差は認められなかった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類B 8例）では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した。なお、非結合型のAUCは2.6倍上昇した。第Xa因子活性阻害率は2.6倍増加し、PT（秒）も2.1倍延長した。Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない（外国人データ）。[2.4、9.3.2参照]
16.6.3 小児
〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
Fontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による曝露量（推定値）は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にリバーロキサバン10mgを1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整した用法・用量※でドライシロップを投与した。

n	AUC(0-24),ss (μg・h/L)	Cmax,ss (μg/L)	Ctrough,ss (μg/L)
76	1440 (484.2～4444)	109.0 (39.7～287.1)	22.8 (6.4～104.7)

幾何平均値（範囲）
※：Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制で承認された用法・用量と同一

体重30kg以上の小児のFontan手術後の機能的単心室症患者（9歳以上）にリバーロキサバンを承認用法・用量で投与した場合の曝露量を、Fontan手術後の機能的単心室症患者（2～8歳）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（パートA）及び小児の急性VTE患者（18歳未満）を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量で投与した場合の曝露量は非日本人成人にリバーロキサバン10mgを1日1回投与したときと同程度であった。
［9.7.2参照］

16.7 薬物相互作用
16.7.1 リトナビル
健康成人男子12例にリトナビル600mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは2.5倍、Cmaxは1.6倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。[2.6、10.1参照]
16.7.2 ケトコナゾール・フルコナゾール
健康成人男子20例にケトコナゾール400mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは2.6倍、Cmaxは1.7倍上昇し抗凝固作用が増強された（外国人データ）。[2.8、10.1参照]
健康成人男子13例にフルコナゾール400mgとリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した（外国人データ）。［10.2参照］
16.7.3 クラリスロマイシン・エリスロマイシン
健康成人男子15例にクラリスロマイシン500mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCは1.5倍、Cmaxは1.4倍上昇した（外国人データ）。[10.2参照]
健康成人男子15例にエリスロマイシン500mgとリバーロキサバン10mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUC及びCmaxともに1.3倍上昇した（外国人データ）。［10.2参照］
16.7.4 リファンピシン
健康成人男子18例にリファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）とリバーロキサバン20mg[注)]を併用投与した際、リバーロキサバンのAUCが約50%低下

し、それに伴い抗凝固作用も減弱した（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.5 エノキサパリン

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

16.7.6 アスピリン

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

16.7.7 クロピドグレル

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

16.7.8 ナプロキセン

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

16.7.9 ワルファリン

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

16.7.10 その他の薬剤

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

注）本剤の「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」の承認用法・用量は、2.5mg1 日 2 回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者 6564 例（ITT 解析対象集団。日本人 459 例を含む）を対象とし、本剤又はプラセボ（2.5mg1 日 2 回）とアスピリン（100mg1 日 1 回）との併用（以下、本剤群又はプラセボ群）の有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験〔試験 17454（VOYAGER 試験）〕を実施した。

被験者は下肢血行再建術（外科的、又はハイブリッド型を含む血管内）が成功し、止血確認後に本剤群又はプラセボ群のいずれかに割付けられ、術後 10 日以内に投与が開始された。下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤 2 剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用することとされ、クロピドグレルは血行再建術後最長 30 日間（治験担当医師が必要と判断した場合は最長 6 ヵ月間）使用可能とされた。下肢血行再建術から平均 5.2 日後に治験薬の投与が開始され、平均投与期間は本剤群 730.7 日、プラセボ群 745.7 日であった。有効性主要評価項目は心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイントであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（片側 p=0.0043）。有効性主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現数、発現率、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤群 (N=3286) n（/100 患者年)	プラセボ群 (N=3278) n（/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
全体集団	有効性主要評価項目※	508（6.81)	584（8.01)	0.85 (0.76～0.96)
	心筋梗塞	131（1.68)	148（1.90)	0.88 (0.70～1.12)
	虚血性脳卒中	71（0.90)	82（1.04)	0.87 (0.63～1.19)
	心血管死	199（2.47)	174（2.15)	1.14 (0.93～1.40)
	急性肢虚血	155（2.01)	227（3.01)	0.67 (0.55～0.82)
	血管系の原因による大切断	103（1.32)	115（1.48)	0.89 (0.68～1.16)
	全死亡	321（3.98)	297（3.68)	1.08 (0.92～1.27)

（ITT 解析対象集団、無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日）

※：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

日本人集団においては、下肢血行再建術から平均 4.7 日後に治験薬の投与が開始され、平均投与期間は本剤群 748.5 日、プラセボ群 771.8 日であった。有効性主要評価項目及びその構成要素、並びに全死亡の発現数、発現率、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤群 (N=230) n（/100 患者年)	プラセボ群 (N=229) n（/100 患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
日本人集団	有効性主要評価項目※	23（4.35)	31（6.00)	0.72 (0.42～1.24)
	心筋梗塞	5（0.91)	9（1.67)	0.54 (0.18～1.62)
	虚血性脳卒中	8（1.46)	8（1.49)	0.98 (0.37～2.60)

	エンドポイント	本剤群 (N=230) n（/100 患者年）	プラセボ群 (N=229) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
	心血管死	4（0.71）	8（1.46）	0.46 (0.14～1.52)
	急性肢虚血	5（0.90）	11（2.09）	0.44 (0.15～1.27)
	血管系の原因による大切断	2（0.36）	3（0.56）	0.66 (0.11～3.97)
	全死亡	14（2.50）	22（4.02）	0.61 (0.31～1.18)

（ITT 解析対象集団、無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日）

※：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性肢虚血、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント

安全性に関しては、以下の成績が得られた[7)]。

	エンドポイント※1	本剤群 (N=3256) n（/100 患者年）	プラセボ群 (N=3248) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
全体集団	安全性主要評価項目※2	62（0.96）	44（0.67）	1.43 (0.97～2.10)
	冠動脈バイパス術と関連のない出血	62（0.96）	43（0.65）	1.46 (0.99～2.16)
	致死的出血	6（0.09）	6（0.09）	1.02 (0.33～3.15)
	頭蓋内出血	13（0.20）	17（0.26）	0.78 (0.38～1.61)
	臨床的に明らかな出血の徴候※3	46（0.71）	24（0.36）	1.94 (1.18～3.17)
	冠動脈バイパス術と関連のある出血	0（0）	1※4（0.02）	－

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：TIMI 分類に基づく

※2：TIMI 分類の「大出血」

※3：5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下

※4：48 時間以内に実施した 5 単位以上の全血又は赤血球の輸血

日本人集団の安全性成績は下表のとおりであった。

	エンドポイント※1	本剤群 (N=229) n（/100 患者年）	プラセボ群 (N=229) n（/100 患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
日本人集団	安全性主要評価項目※2	8（1.72）	7（1.46）	1.17 (0.43～3.24)
	冠動脈バイパス術と関連のない出血	8（1.72）	7（1.46）	1.17 (0.43～3.24)
	致死的出血	1（0.21）	1（0.21）	1.01 (0.06～16.23)
	頭蓋内出血	1（0.21）	5（1.04）	0.21 (0.02～1.77)
	臨床的に明らかな出血の徴候※3	7（1.51）	2（0.41）	3.57 (0.74～17.17)
	冠動脈バイパス術と関連のある出血	0（0）	0（0）	－

（安全性解析対象集団、治験薬投与下）

※1：TIMI 分類に基づく

※2：TIMI 分類の「大出血」

※3：5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は 15%以上のヘマトクリット値の低下

副作用は 3256 例中 119 例（3.7%）に認められ、主な副作用は、貧血 16 例（0.5%）、発疹 8 例（0.2%）、下痢 7 例（0.2%）等であった。

日本人集団における副作用は 229 例中 10 例（4.4%）に認められ、主な副作用は貧血 3 例（1.3%）等であった。

なお、本試験では、対象を絞った有害事象の収集を行い、非重篤な有害事象については、「治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象」、「治験医師が特に懸念があると判断した非重篤な有害事象」のみを収集した。また、出血事象については、安全性評価項目として症例報告書には記録したが、有害事象としては収集しなかった。

〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

小児の Fontan 手術後 4 ヵ月以内の機能的単心室症患者（2～8 歳）を対象に、本剤[注)]の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討する多施設共同試験（UNIVERSE 試験）※1 を実施した。

小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 110 例（安全性解析対象例数）に対して、本剤群では非日本人成人に本剤 10mg を 1 日 1 回投与時の曝露量に相当するよう体重で調整された用法・用量（小児の Fontan 手術後患者に対する承認用法・用量のうち、体重 30kg 未満の区分）が投与され、対照群ではアセチルサリチル酸（ASA）約 5mg/kg を 1 日 1 回投与した※2。いずれの群も投与期間は 12 ヵ月間とし、体重増加による用量調整は第 6 ヵ月時点で実施した。平均投与期間は、本剤群 331.8 日、対照群 336.4 日であった。有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された。

※1：本試験はパート A 及びパート B から構成され、薬物動態及び薬力学を評価するパート A では非盲検、非対照とし、安全性及び有効性を評価するパート B では無作為化、非盲検、実薬対照とした。

※2：本剤群の 76 例（パート A 12 例、パート B 64 例）中 61 例、対照群の 34 例中 29 例が前治療として抗血小板薬又は抗凝固薬の投与を受けていた。前治療の内訳は、ASA が本剤群 48 例及び対照群 23 例、ヘパリンが本剤群 18 例及び対照群 6 例、ワルファリンが本剤群 11 例及び対照群 5 例であった。

有効性主要評価項目の発現頻度（パート B、治験薬投与終了までの期間）は、本剤群 1.6%、対照群 8.8%であった（最大の解析対象集団）。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n（%）	95%CI（%）	n（%）	95%CI（%）
有効性主要評価項目※1	1（1.6）	NA	3（8.8）	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（最大の解析対象集団、パート B、治験薬投与終了までの期間※2）
※1：あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）
※2：治験薬の初回投与から最終来院（すなわち、最終有効性評価日；第 12 ヵ月又は中止時来院）まで

安全性主要評価項目である「重大な出血」の発現頻度（パート B、治験薬投与下）は本剤群 1.6%、対照群 0%であった[11]。本剤群で認められた「重大な出血」は鼻出血であった。

エンドポイント	リバーロキサバン (N=64)		対照薬 (N=34)	
	n (%)	95%CI (%)	n (%)	95%CI (%)
重大な出血※1	1※2 (1.6)	NA	0	NA
重大ではないが臨床的に問題となる出血	4 (6.3)	0.0-13.0	3 (8.8)	0.0-19.8

NA：0 例又は 1 例の場合 CI は算出せず（安全性解析対象集団、パート B、治験薬投与下）
※1：安全性主要評価項目
※2：成人において濃厚赤血球又は全血 2 単位以上に相当する量の輸血

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤が投与された小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 76 例中 23 例（30.3%）に認められた。主な副作用は、斑状出血 6 例（7.9%）、鼻出血 3 例（3.9%）、血腫 3 例（3.9%）であった。

本試験では、日本人小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者 9 例（本剤群 8 例、対照群 1 例）が投与を受けた。本剤群、対照群ともにあらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現は認められなかった。「重大な出血」は、本剤群 1 例（輸血を要する鼻出血）で認められた。

注）ドライシロップ

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

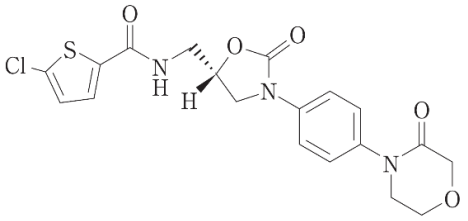
本剤は、選択的かつ直接的第Ⅹa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ⅹa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない[8)]。

18.2 抗血栓効果

本剤は、マウス、ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、用量依存的に血栓形成を抑制した。また、ウサギ静脈血栓症モデルにおいて、血栓形成後の血栓の増大を抑制した[8) -10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リバーロキサバン（Rivaroxaban）
化学名：5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：435.88
性状：本品は白色～微黄色の粉末である。
化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6）
2) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.2）
3) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4）
5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371
6) 社内資料：日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定
7) 社内資料：症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.1）
8) Perzborn E, et al.: J Thromb Haemost. 2005; 3: 514-521
9) Biemond BJ, et al.: Thromb Haemost. 2007; 97: 471-477
10) 社内資料：マウスにおける血栓塞栓死予防試験（10mg/15mg 錠 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）
11) 社内資料：Fontan 手術後の 2～8 歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次 1
1.8.1.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 2
1.8.1.1.1 効能又は効果 2
1.8.1.1.2 設定根拠 2
1.8.1.1.2.1 疾患背景 2
1.8.1.1.2.2 Fontan 手術施行後の先天性心疾患（CHD）患者におけるリバーロキサバンの開発 4
1.8.1.1.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226） 5
1.8.1.1.2.4 小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する小児 VTE-T プログラムも含めた考察 10
1.8.1.1.2.5 成人の先天性心疾患（CHD）患者への投与 11
1.8.1.1.2.6 結論 12
1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意 13
1.8.1.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 14
1.8.1.2.1 用法及び用量 14
1.8.1.2.2 設定根拠 16
1.8.1.2.2.1 成人の「静脈血栓塞栓症の発症抑制」で確立された用法・用量に基づく国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）の用量設定 16
1.8.1.2.2.2 試験 18226 における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の結果 .. 16
1.8.1.2.2.3 試験 18226 に含まれていない患者集団への PK データの外挿 ... 18
1.8.1.2.2.4 年齢及び体重の観点での投与対象の下限 21
1.8.1.2.2.5 錠剤投与の対象 22
1.8.1.2.2.6 結論 24
1.8.1.2.3 投与ピペットを含む製品の構成 25
1.8.1.2.4 用法及び用量に関連する注意 27
1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 29
1.8.1.3.1 警告 29
1.8.1.3.2 禁忌 30
1.8.1.3.3 重要な基本的注意 31
1.8.1.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意 33
1.8.1.3.5 相互作用 37
1.8.1.3.6 副作用 42
1.8.1.3.7 過量投与 48
1.8.1.4 参考文献 57

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg
	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	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手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

下線部：今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.1.1.2　設定根拠

1.8.1.1.2.1　疾患背景

1.8.1.1.2.1.1　Fontan手術施行後の先天性心疾患（CHD）患者

参照項目：2.5.1.1.1

先天性心疾患（CHD）は、米国では年間約4万人（出生の約1%）に発生し、乳児の疾患及び死亡に関連する先天異常では最も一般的なものである[1)]。国内でも、日本小児循環器学会によるデータベース調査（小児期発生心疾患実態調査2020集計結果報告書）によると、先天性心血管異常は年間約1万人に発生している[2)]。小児CHD患者の約7.7%～10%で機能的単心室症となる様々な形態学的変化が認められ、このような病態では一つの心室のみが体循環を維持している[3,4,5)]。

Fontan手術は、2歳以降のCHD患者に対して実施される最も一般的な手術であり、機能的単心室症の小児に対する最後の姑息的修復術である[6)]。Fontan手術により予後が改善し、手術後に成人期まで生存する患者数が増加している[4,7)]。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[8,9,10,11,12,13)]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）[14)]〕によると、2017～2021 年度実施報告分は 349～417 件であった。

小児 CHD 患者の医学的管理は改善し続けているものの、Fontan 手術後の患者にとって、血栓症のリスクは依然として重大な問題である[15)]。いくつかの試験では、Fontan 手術後の血栓像の発現割合は 17%～33%と推定されており[16,17)]、Fontan 手術後の血栓塞栓症による死亡率は 25%～38%と報告されている[7,15)]。血栓性合併症のリスクは Fontan 手術後 6 ヵ月以内で高く、その後最初の 2.5 年にわたってリスクは低下するものの持続する[18,19)]。また、血栓性イベント発現の第二のピークは Fontan 手術後 10 年以降との報告[20)]や、血栓塞栓症による死亡の危険性は術後 15 年から急増し、抗血小板療法又は抗凝固療法が行われていない場合にそのリスクが高まるとの報告[21)]もある。Fontan 手術後の血栓性イベントは一度発現すると重大な結果を招くため、長期にわたる血栓予防が重要になると考えられる。なお、Fontan 手術後の患者でみられるこれらの血栓症は主として静脈性〔静脈血栓塞栓症（VTE）〕である[16,17)]。

米国国立心肺血液研究所（NHLBI）は、小児 CHD 患者の血栓症に関連する問題を検討するため、2012 年に Working Group を招集した[22)]。Working Group の報告では、単心室症患者を優先すべき集団と特定し、また同患者集団における Fontan 手術前後の血栓・塞栓形成の抑制を評価する試験が最優先課題であると強調した。

Fontan 手術が施行される患者の年齢は、国外の報告[23)]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[24)]で 4.5±3.7 歳、Fontan 手術を受けた連続 16 例に対する検討[25)]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[26)]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[27)]がある。

1.8.1.1.2.1.2　Fontan 手術施行後の先天性心疾患（CHD）患者における抗血栓療法

参照項目：2.5.1.1.2
2.5.1.1.3

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。

米国心臓協会（AHA）の scientific statement（2013 年）及び米国胸部疾患学会（ACCP）のガイドライン（2012 年）では、Fontan 手術後の小児患者における血栓予防として、アスピリン（ASA）又はワルファリンの投与が推奨されている[28,29)]。

AHA の scientific statement（2013 年）では、Fontan 手術後の小児患者を対象に ASA とワルファリンを比較した前向き国外無作為化試験が参照されている[18)]。この試験では、ASA 又はワルファリン〔プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）の目標範囲：2.0～3.0〕の投与群間で血栓性イベントの発現割合は同程度であり、その累積リスクに統計学的な有意差を認めなかった。更に、副次解析の結果、ワルファリン群の PT-INR 値が目標範囲内であった患者はわずか 44%にとどまり、PT-INR コントロール不良例（目標範囲内の PT-INR 値が検査回数の 30%以下と定義）の血栓性イベント発現のリスクは ASA 群に比べ高かった[19)]。

AHA の scientific statement（2013 年）では、ワルファリンよりも抗血小板療法の方がより強く推奨されている。ただし、上述の推奨はガイドライン作成当時に入手可能であった文献及び専門家の意見という限られたエビデンスに基づいたものであり、同 statement でも、優れたデザインの更なる臨床試験が必要であると言及されている。 AHA からは 2019 年にも Fontan 循環を有す

る小児及び成人の評価と管理に関する scientific statement[30]が出されているが、予防的抗血栓療法の推奨クラスの記載はない。なお、米国では 2021 年 12 月にリバーロキサバンの「Fontan 手術後の先天性心疾患の小児患者（2 歳以上）における血栓予防」の効能・効果が追加承認されたが、いずれのガイドラインにも未掲載である。また、現在のところ、欧州連合（EU）で血栓塞栓症の一次予防のために小児への使用が承認されている抗凝固薬はなく、ビタミン K 拮抗薬（VKA）やヘパリンが小児に適応外使用されている。

国内では、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）」[31]で、国外のガイドラインと同様に、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推奨されている。

国内で小児の血栓予防として保険適用上使用可能な薬剤は、ワルファリンカリウムのみである。ただし、ワルファリンは、その治療域が狭く、薬物相互作用や食事の影響を受けることから頻回のモニタリングが必要とされ、有効性を得るための投与量にも個人差がある。特に小児では血液検査による PT-INR のモニタリングも容易でないため、服薬コンプライアンスの問題がある。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 の小児適応は「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」のみであり、更に、ASA を投与しても血小板凝集を十分に阻害できない ASA 抵抗性の患者の存在が指摘されている[32,33,34]。このような状況から、Fontan 手術後の先天性心疾患患者における予防的抗血栓療法に使用可能な薬剤の開発が期待される。

1.8.1.1.2.2　Fontan 手術施行後の先天性心疾患（CHD）患者におけるリバーロキサバンの開発

参照項目：2.5.1.4.2

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）に関する開発が先行して実施された。小児 VTE-T プログラムでは、500 例超の小児が少なくとも 1 回のリバーロキサバンの投与を受け、主たる試験である国際共同第Ⅲ相試験〔試験 14372（EINSTEIN-Jr 試験）〕では、非日本人成人 VTE 患者の維持期における用法・用量である 20mg 1 日 1 回投与（日本人では 15mg 1 日 1 回投与）と同程度の曝露量が得られるように体重で調節した用量のリバーロキサバンが、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者に投与された。その結果、「再発性症候性 VTE」の発現割合は低く、出血事象を増加させることなく血栓像の改善又は正常化のいずれかを示した被験者の割合は標準治療を上回り、良好な効果が認められた。急性 VTE の様々な症状を呈する小児におけるリバーロキサバンのベネフィット・リスクプロファイルは、標準治療（低分子量ヘパリン、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス、ビタミン K 拮抗薬）と比較して良好であると考えられた。国内では、試験 14372 等の成績に基づき、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。

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、国際共同第Ⅲ相試験である試験 18226（UNIVERSE 試験）が実施された（2.5.1.6.2）。

1.8.1.1.2.3　国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）

参照項目：2.5.1.5.2
2.5.4
2.5.5
2.7.3.2
2.7.4.2
2.7.4.3

1.8.1.1.2.3.1　試験デザイン及び治験薬投与

試験 18226 は、組入れ前 4 ヵ月以内に Fontan 手術を受けた 2～8 歳の機能的単心室症の小児患者を対象に、血栓予防を目的としてリバーロキサバンを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を評価した第Ⅲ相試験であり、以下を目的として計画された。

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（1.8.1.2.2.1）。
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）単剤投与と比較評価すること。

試験 18226 は 2 つのパート（パート A、B）で構成した。パート A は、12 ヵ月間の非盲検、非対照試験パートであり、12 日間の治験薬投与開始後初期の薬物動態及び薬力学、並びに安全性評価期間が含まれた。パート A に組入れられたすべての被験者にリバーロキサバンを投与した。

パート B は、12 ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照試験パートであり、血栓予防を目的としたリバーロキサバン投与の安全性及び有効性を ASA と比較評価した。パート B に組入れられた被験者は、リバーロキサバン群又は ASA 群に 2：1 の比率で無作為割付けされた。

なお、下肢整形外科大手術施行後の日本人成人患者（国内第Ⅲ相試験の試験 14397 及び試験 14398）においても、リバーロキサバンの 10mg 1 日 1 回投与による VTE 発症抑制効果に関して国外と大きく異なる結果は得られておらず、試験 18226 に日本人被験者が参加することは可能と考えられた。

Fontan 手術は 2～4 歳で施行されることが多いことが報告されている[35]。また、Fontan 手術後の患者の血栓症のリスクは手術直後が最も顕著であり、術後 6 ヵ月以内で最も高く、術後 1 年以内が発症のピークとされている[36]。試験 18226 における対象患者を Fontan 手術後 4 ヵ月以内の 2～8 歳の小児に限定することで、血栓症のリスクに関して均質な患者集団を組入れることが可能となり、被験者数が限られる小児の臨床試験において、リバーロキサバンの安全性及び有効性を評価する前向き、無作為化、実薬対照試験の適切な実施が可能となると考えた。

試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量（表 1.8.1.1-1）は、小児 VTE-T プログラムでの推奨用法・用量設定のアプローチを参考とし、生理学的薬物速度論（以下、PBPK）モデリングアプローチにより設定した（2.5.1.5.3）。Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対する PBPK モデルは、既に構築され妥当性が検証されている小児 VTE 患者に対する PBPK モデルを基とし、Fontan 手術後の小児集団の病態生理学的な因子（低体重、低身長及び心拍出量の低下）を反映させたものである。

表 1.8.1.1-1 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 又は mL）[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

リバーロキサバンは、ドライシロップを水で懸濁して調製し、成人における 1 日用量 10mg と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用量で 1 日 2 回経口投与した。

ASA は、各地域の医療実態に応じて 81mg 又は 100mg の錠剤として提供し、約 5mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。錠剤は最大 1 錠の服用とし、1 日用量に見合うよう、必要に応じて半錠に分割することを許容した。

1.8.1.1.2.3.2 試験対象集団

試験 18226 には、112 例が組入れられ、治験薬の投与を受けた 110 例〔パート A：12 例、パート B：98 例（リバーロキサバン群 64 例、ASA 群 34 例）〕を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）とした。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 108 例〔パート A：12 例、パート B：96 例（62 例、34 例）〕であり、PPS から除外された 2 例の除外理由はいずれも併用禁止薬の使用であった。人口統計学的及びベースライン特性については、組入れられた全 112 例の年齢の平均値±標準偏差（SD）は 3.9±1.74 歳、中央値は 4 歳（範囲：2～8 歳）であった。体重の平均値±SD は 15.6±3.42kg、中央値は 15.2kg（範囲：10～25kg）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、リバーロキサバン群と ASA 群の間でおおむね均衡していた。

日本人被験者は、パート B から 9 例が参加し、リバーロキサバン群に 8 例、ASA 群に 1 例が割付けられ、治験薬が投与された（FAS 及び SAF）。PPS は 8 例（7 例、1 例）であり、PPS から除外された 1 例の除外理由は併用禁止薬の使用であった。FAS 及び SAF の 9 例のうち、リバーロキサバン群の 1 例が有害事象（出血事象）により治験薬の投与を中止し、残りの 8 例（7 例、1 例）は 12 ヵ月の治験薬投与期間を完了した。年齢の平均値±SD は 3.2±1.09 歳、中央値は 3 歳（範囲：2～5 歳）であった。

1.8.1.1.2.3.3 有効性の結果

1.8.1.1.2.3.3.1 全体集団

有効性主要評価項目〔あらゆる血栓性イベント（静脈又は動脈）〕は、中央独立判定委員会（以下、CIAC）での判定を受けたイベントを評価した。

パート B における有効性主要評価項目の発現割合は、リバーロキサバン群で 64 例中 1 例（1.6%）、ASA 群で 34 例中 3 例（8.8%）であり、ASA 群と比較してリバーロキサバン群で低

かった。血栓性イベントの内訳は、リバーロキサバン群で肺塞栓症（PE）が 1 例、ASA 群で静脈血栓性のイベントが 2 例（発現部位：上大静脈 1 例、Fontan 術心外導管 1 例）及び虚血性脳卒中が 1 例であった。

パート A のリバーロキサバン群では、静脈血栓性のイベント（発現部位：下大静脈との接合部である左肝上静脈）が 12 例中 1 例（8.3%）に認められた（表 1.8.1.1-2）。

表 1.8.1.1-2 有効性主要評価項目（血栓性イベント）の発現割合－CIAC 判定（試験 18226、全体集団、治験薬投与終了までの期間、FAS）

	Rivaroxaban			Aspirin	Total
	Part A	Part B	Total	Part B	
Analysis set: Full	12	64	76	34	110
Primary efficacy outcome	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	3 (8.8%)	5 (4.5%)
Ischemic stroke	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Venous thrombosis	1 (8.3%)	0	1 (1.3%)	2 (5.9%)	3 (2.7%)
Arterial/intracardiac thrombosis	0	0	0	0	0
Other thrombosis	0	0	0	0	0

CIAC=Central Independent Adjudication Committee.
Note: Full Analysis Set : all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
Note: Up-to-End-of-Treatment is defined as the period starting from first dose of study agent to end of treatment visit.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Source: 5.3.5.1.1 R-13703/Planned analysis/TEF01B

また、12 ヵ月間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止後から最終コンタクト日までの期間に、いずれの投与群においても血栓性イベントは報告されなかった。

1.8.1.1.2.3.3.2 日本人集団

有効性主要評価項目とした血栓性イベントは、治験薬投与終了までの期間、並びに 12 ヵ月間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止後から最終コンタクト日までのいずれの期間においても、両投与群共に認められなかった（FAS）。

1.8.1.1.2.3.4 安全性の結果

1.8.1.1.2.3.4.1 全体集団

安全性主要評価項目は、「重大な出血事象」とした。「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」は副次的評価項目とした。出血事象は CIAC が国際血栓止血学会（ISTH）の基準に基づいて判定した。SAF における CIAC 判定による On-treatment 期間（治験薬の初回投与から治験薬最終投与 2 日後まで）におけるすべての出血事象を表 1.8.1.1-3 に示す。

表 1.8.1.1-3 すべての出血事象－CIAC 判定（試験 18226、全体集団、On-treatment 期間、SAF）

		Rivaroxaban			Aspirin	Total
		Part A	Part B	Total	Part B	
	Analysis set: Safety	12	64	76	34	110
Any		4 (33.3%)	23 (35.9%)	27 (35.5%)	14 (41.2%)	41 (37.3%)
Major bleeding		0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Clinically relevant non-major bleeding	Any	1 (8.3%)	4 (6.3%)	5 (6.6%)	3 (8.8%)	8 (7.3%)
	Gastrointestinal	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	GI-Lower	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	Gingival	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Hematoma	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
	Skin	1 (8.3%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (2.9%)	3 (2.7%)
	Subconjunctival	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
Major and clinically relevant non-major bleeding		1 (8.3%)	5 (7.8%)	6 (7.9%)	3 (8.8%)	9 (8.2%)
Trivial bleeding	Any	3 (25.0%)	21 (32.8%)	24 (31.6%)	12 (35.3%)	36 (32.7%)
	Epistaxis	0	7 (10.9%)	7 (9.2%)	3 (8.8%)	10 (9.1%)
	Gastrointestinal	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)
	GI-Lower	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)
	GI-Upper	0	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
	Gingival	1 (8.3%)	3 (4.7%)	4 (5.3%)	1 (2.9%)	5 (4.5%)
	Hematoma	2 (16.7%)	7 (10.9%)	9 (11.8%)	2 (5.9%)	11 (10.0%)
	Skin	0	14 (21.9%)	14 (18.4%)	8 (23.5%)	22 (20.0%)
	Vascular access site	0	2 (3.1%)	2 (2.6%)	0	2 (1.8%)

CIAC = Central Independent Adjudication Committee; GI = gastrointestinal; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.
Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Incidence is based on the number of subjects not the number of events. A subject may appear in different sites/categories.
On-treatment is defined as the period starting from the first dose of study agent to 2 days after the last dose of the study agent administration inclusively.
Safety Analysis Set: all subjects in Part A who receive at least 1 dose of study agent and all subjects in Part B who are randomized and receive at least 1 dose of study agent.
The primary safety outcome is major bleed that meets the ISTH definition.
The only major bleeding occurred in non-critical site - Epistaxis.
Major bleeding is defined as overt bleeding and: 1) Associated with a fall in hemoglobin of 2 g/dL or more; or 2) Leading to a transfusion of the equivalent of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood in adults; or 3) Occurring in a critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; or 4) Contributing to death.
Source: 5.3.5.1 R 13703/ Planned analysis/TSFBL01B

On-treatment 期間において、「重大な出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群の 64 例中 1 例（1.6%）で非重要部位（鼻出血）に治験薬初回投与後 108 日に認められた。パート B の ASA 群及びパート A のリバーロキサバン群では、「重大な出血事象」は認められなかった。

On-treatment 期間におけるパート B での「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、リバーロキサバン群で 64 例中 4 例（6.3%）、ASA 群で 34 例 3 例（8.8%）と両群で同程度であった〔ASA 群に対するリバーロキサバン群のハザード比（95%CI）：0.71（0.16～3.17）〕。パート B のリバーロキサバン群では、下部消化管出血〔2 例（3.1%）〕、歯肉出血及び皮膚出血〔各 1 例（1.6%）〕が認められ、ASA 群では下部消化管出血、皮膚出血、血腫及び結膜下出血〔各 1 例（2.9%）〕が認められた。パート A のリバーロキサバン群では、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は皮膚出血〔12 例中 1 例（8.3%）〕が認められた。

On-treatment 期間における「軽微な出血事象」の発現割合は、パート B のリバーロキサバン群で 64 例 21 例（32.8%）、ASA 群で 34 例 12 例（35.3%）と同程度であった。「軽微な出血事象」の好発部位は両群とも皮膚であった〔リバーロキサバン群 14 例（21.9%）、ASA 群 8 例（23.5%）〕。パート A のリバーロキサバン群では、12 例 3 例（25.0%）で「軽微な出血事象」が報告され、最も多かった事象は血腫で 2 例（16.7%）であった。

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）の発現割合は、パート B において、リバーロキサバン群 64 例中 55 例（85.9%）及び ASA 群 34 例中 29 例（85.3%）、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 20 例（31.3%）及び 9 例（26.5%）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。パート A のリバーロキサバン群では、TEAE は 12 例中 11 例（91.7%）、治験薬と関連のある有害事象は 3 例（25.0%）に認められた（SAF）。

重篤な TEAE の発現割合は、パート B において、リバーロキサバン群 64 例中 18 例（28.1%）及び ASA 群 34 例中 8 例（23.5%）であり、リバーロキサバン群と ASA 群との間でほぼ同様であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、パート B のリバーロキサバン群の 1 例（1.6%）のみに認められた。パート A のリバーロキサバン群では、重篤な TEAE は 12 例中 6 例（50.0%）に発現した（SAF）。

1.8.1.1.2.3.4.2　日本人集団

On-treatment 期間において、日本人集団ではパート B のリバーロキサバン群 8 例中 1 例（12.5%）に「重大な出血事象」が認められた。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、パート B のリバーロキサバン群で 8 例中 1 例（12.5%）に皮膚出血が認められ、ASA 群では認められなかった。「軽微な出血事象」の発現割合は、パート B のリバーロキサバン群で 8 例中 7 例（87.5%）、ASA 群で 1 例（100.0%）であった。リバーロキサバン群では血腫〔5 例（62.5%）〕が最も多く、次いで皮膚出血〔4 例（50.0%）〕であり、ASA 群では血腫及び皮膚出血が各 1 例（100.0%）に認められた（SAF）。

リバーロキサバンが投与された被験者において、「重大な出血事象」は日本人集団の 1 例に認められたものの、「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」の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で明らかに高いという傾向は認められなかった。また、リバーロキサバンが投与された被験者における「軽微な出血事象」の発現割合は全体集団で 76 例中 24 例（31.6%）及び日本人集団で 8 例中 7 例（87.5%）であった（SAF）。

TEAE は、パート B において、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（表　2.7.4.3-4）。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（SAF）。

リバーロキサバンが投与された被験者において、TEAE の発現割合は全体集団で 76 例中 66 例（86.8%）及び日本人集団で 8 例中 8 例（100%）、重篤な TEAE の発現はそれぞれ 24 例（31.6%）及び 1 例（12.5%）に認められた（表　2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-4）。全体集団及び日本人集団共に器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE が多く、発現した TEAE に集団間で大きな差はなかった（SAF、2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.3）。

1.8.1.1.2.4　小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に関する小児 VTE-T プログラムも含めた考察

試験 18226 の対象患者が 2～8 歳の症例に限られていたことから、小児 VTE-T の国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372、EINSTEIN-Jr 試験）において試験 18226 よりも広範な年齢範囲（0～18 歳未満）の被験者から得られた安全性の結果を参照し、「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」を目的とするリバーロキサバンの投与範囲を 18 歳未満にまで拡大することについて、安全性の観点から検討を加えることとした。

試験 14372 における「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合を、リバーロキサバン群及び対照群（低分子量ヘパリン、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス又はビタミン K 拮抗薬を用いる標準治療）別に示す（表 1.8.1.1-4、小児 VTE CTD 2.7.4.4.1.4.1）。

表 1.8.1.1-4　「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合（主要投与期間[a]、試験 14372、全体集団、SAF）

年齢層	6 カ月～2 歳未満		2～5 歳未満		6～11 歳未満		12～18 歳未満	
	リバーロキサバン群 (N=37)	対照群 (N=17)	リバーロキサバン群 (N=47)	対照群 (N=22)	リバーロキサバン群 (N=67)	対照群 (N=34)	リバーロキサバン群 (N=184)	対照群 (N=92)
出血事象								
重大な出血事象	0	1 (5.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	2 (5.4%)	0	3 (6.5%)	0	2 (3.0%)	0	3 (1.7%)	1 (1.1%)

a：2 歳以上の患者及び 2 歳未満の非カテーテル関連 VTE 患者では 3 ヵ月、2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者では 1 ヵ月

安全性の主要評価項目である「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の主要投与期間における発現割合は、リバーロキサバン群で 329 例中 10 例（3.0%）、対照群で 162 例中 3 例（1.9%）であった〔HR：1.58（両側 95%CI：0.51～6.27）〕。「重大な出血事象」はリバーロキサバン群で認められず、対照群で 2 例（1.2%）に認められた。年齢層による発現状況の明らかな違いは認められなかった。

試験 14372 と、成人 DVT／PE の国外第Ⅲ相試験（試験 11702）との試験成績の比較において、試験 14372 では、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の対照群に対するリバーロキサバン群のハザード比の点推定値は、成人よりも数値的に低く、95%信頼区間の上限は成人と同程度であり、リバーロキサバン投与による出血リスクに関して小児集団と成人集団で一貫した成績が示されている。

表 1.8.1.1-5　小児と成人との比較（投与期間 3 ヵ月）：「重大な出血事象」、「重大な出血事象と重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント

	リバーロキサバン群		対照群	
	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)
重大な出血事象				
EINSTEIN-Jr. (試験 14372)	0/328	0.0 (0.0 - 1.1)	2/164	1.2 (0.1 - 4.3)
EINSTEIN DVT/PE (試験 11702)	28/4130	0.7 (0.5 - 1.0)	49/4116	1.2 (0.9 - 1.6)
重大な出血事象と重大ではないが臨床的に問題となる出血事象の複合エンドポイント				
EINSTEIN-Jr. (試験 14372)	10/329	3.0 (1.6 - 5.5)	3/162	1.9 (0.5 - 5.3)
EINSTEIN DVT/PE (試験 11702)	286/4130	6.9 (6.2 - 7.7)	287/4116	7.0 (6.2 - 7.8)

上記に加え、小児 VTE 患者を対象とした試験 14372 の検討用法・用量（非日本人成人で 20mg 1 日 1 回、日本人成人で 15mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整）は、試験 18226 の検討用法・用量（非日本人成人における 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）と比較して日本人で 1.5～2 倍、非日本人で 2 倍に相当する用量であり、成人及び小児の既承認効能・効果を通じた豊富な使用経験があることを踏まえると、18 歳未満までの広範な年齢範囲の小児を「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」を目的とするリバーロキサバン投与の対象とすることについて、安全性の観点からは、問題がないと考えられる。

Fontan 手術が施行された CHD 患者では、CHD 患者の血栓症リスクは長期間継続すること[18,19]や、術後 10 年以降に血栓リスクが高まること[20]が知られており（1.8.1.1.2.1.1）、長期の予防的抗血栓療法の医療ニーズは高い。したがって、試験 18226 では年齢層 9～18 歳未満の小児は検討されていないものの、この年齢層の小児 CHD 患者も申請効能・効果の対象に含めることとした。なお、試験 18226 で検討されていない年齢層の小児に対する用法・用量の考察については、1.8.1.2.2.3 を参照のこと。

1.8.1.1.2.5　成人の先天性心疾患（CHD）患者への投与

「1.8.1.1.1　効能又は効果」に、イグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠で「小児」の効能・効果として、「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」を表示すること、また、同じ効能・効果を申請するイグザレルトドライシロップ小児用は小児向け製剤であることから、本申請効能・効果の投与対象は小児 CHD 患者である。

Fontan 手術施行患者が周術期を乗り越えた後の生命予後は術後 10 年でおおむね 80%を超え、1 件の研究[37]では 15 年、20 年及び 25 年の各生存率は 87.3%、82.6%及び 69.6%、別の 1 件の研究[38]では 15 年生存率は 81.6%であったと報告されており、試験 18226 の被験者と同じ年代（2～8 歳）で Fontan 手術を受けた小児 CHD 患者の多くが成人期まで生存すると推察される。日本循環器学会等の「成人先天性心疾患診療ガイドライン」[39]及び「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（2022 年改訂版）」[40]では、表 1.8.1.1-6 に示す解説及び勧告が行われており、リバーロキサバンにはワルファリンのような血液凝固モニタリングが不要であることからも、Fontan 手術を経験した成人 CHD 患者に対する長期抗凝固療法の選択肢としてリバーロキサバンが期待される可能性はあると考えられる。

表 1.8.1.1-6 「成人先天性心疾患診療ガイドライン」及び「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（2022 年改訂版）」の記載内容

ガイドライン	記載内容
成人先天性心疾患診療ガイドライン	成人 Fontan 術後患者では、慢性的な腹部臓器の静脈うっ血から肝機能、腎機能及び腸管機能のへの悪影響が懸念され、管理、治療に難渋する合併症には、房室弁機能異常を含む心機能異常や不整脈を含む心血管障害、肺血栓、脳梗塞や喀血を含む止血線溶系異常などが含まれる。 また、止血凝固線溶系は促進系と抑制系の綿密なバランスが、感染、不整脈、手術などの血行動態悪化で破綻することにより血栓が形成されると推定され、これらの病態時には厳格な抗血栓療法が必須となる。
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（2022 年改訂版）	不整脈の既往、血行動態不良〔心室機能低下、高中心静脈圧（CVP）、下大静脈や肺動脈への静脈血流路の狭窄〕、肺動脈盲端などの血流死腔の存在、右左短絡、血栓症の既往などがある場合は抗凝固薬の予防的投与が推奨される（推奨クラスⅡb、エビデンスレベル C）。また、心不全悪化、感染、不整脈発生、外傷や手術の際は血栓形成性が高まるので、抗凝固療法を考慮する（推奨クラスⅡb、エビデンスレベル C）

しかしながら、「成人先天性心疾患診療ガイドライン」の記載（表 1.8.1.1-6）にも示されるように、成人 CHD 患者の多くが肝機能障害等の合併症を有し、その病態は多様である。成人 CHD 患者における経口抗凝固薬（DOAC、非ビタミン K 拮抗薬）使用時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）が不明なことが DOAC 使用の短所（長所はワルファリンのような血液凝固モニタリングが不要なこと）であるとの指摘[41]もあり、成人 CHD 患者に対するリバーロキサバンの推奨用法・用量を、PK シミュレーションのみによって設定することには限りがある。

近年の報告[42,43]では、成人 CHD 患者に対するリバーロキサバンを含む DOAC 投与が安全で、かつ有効である可能性が示唆されているが、調査対象に占める Fontan 循環の患者の占める割合は 14%及び 5.6%と低く、いずれの報告においても用法・用量は明らかにされていない。更に、患者の大半が心房性不整脈を有し（91%及び 66.8%）、「非弁膜症性患者における虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制」に対する用法・用量で DOAC が投与されていた可能性があることを踏まえると、これらはリバーロキサバンの用量設定の参考とならない。

以上のことから、「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」を目的とするリバーロキサバンの投与対象を、成人 CHD 患者へ積極的に拡大せず、PK/PD の予測が可能で、小児 VTE 患者で得られた臨床データから安全性の懸念が低いと考えられる 18 歳未満の小児 CHD 患者までとすることが適切と判断した。

1.8.1.1.2.6 結論

上述したように、Fontan 手術後の小児 CHD 患者（2～8 歳）においてリバーロキサバン投与による血栓予防の検討を目的とした試験 18226 のパート B では、リバーロキサバンの投与を受けた患者で標準治療のひとつである ASA の単剤投与を受けた患者よりも数値的に良好な有効性を示した。また、試験 18226 より得られたリバーロキサバンの安全性に関するデータは、成人での既知の安全性プロファイルと一貫したものであり、小児と成人の潜在的な差異を示す所見は認められなかった。そのため、Fontan 手術後の小児 CHD 患者に対して、体重で調整した用法・用量のリバーロキサバンを投与する際の安全性に懸念はないと考えられる。

したがって、試験 18226 の臨床試験成績に基づき、小児 CHD 患者に対するリバーロキサバンによる抗凝固療法について、承認申請を行うことは妥当と判断した。「4. 効能又は効果」は試験

18226 の対象集団に基づき、最終的に「Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」とした。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及び OD 錠の各 10mg	ドライシロップ	錠剤 2.5mg	
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 5.1 成人では、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、若しくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。 5.2 小児では、本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。 5.3 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。	〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 5.1 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。 5.2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。	設定なし	既承認効能・効果に対する注意について変更なし。

下線部：今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法及び用量

<table>
<tr><th>6. 用法及び用量（案）</th><th>錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg</th><th>ドライシロップ</th><th>錠剤2.5mg</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉
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。</td>
<td>〈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。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="3">1回量
（リバーロキサバン1mgは懸濁液1mLに相当）</th><th rowspan="2">1日用量</th></tr>
<tr><th>1日1回</th><th>1日2回</th><th>1日3回</th></tr>
<tr><td>2.6kg以上3kg未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg以上4kg未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg以上5kg未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg以上7kg未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg以上8kg未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg以上9kg未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
<tr><td>9kg以上10kg未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg以上12kg未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg以上30kg未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table>
</td>
<td>〈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。</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>〈Fontan 手術施行後における血栓・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 回経口投与する。</td>
<td>〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉
通常、2 歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回又は 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。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="2">1 回量
（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当）</th><th rowspan="2">1 日
用量</th></tr>
<tr><th>1 日 1 回</th><th>1 日 2 回</th></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td>1.1mg</td><td>2.2mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td>1.6mg</td><td>3.2mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td>1.7mg</td><td>3.4mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 20kg 未満</td><td></td><td>2.0mg</td><td>4.0mg</td></tr>
<tr><td>20kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>2.5mg</td><td>5.0mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上 50kg 未満</td><td>7.5mg</td><td></td><td>7.5mg</td></tr>
<tr><td>50kg 以上</td><td>10mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
</table>
</td>
<td>〈Fontan 手術施行後における血栓・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。</td>
</tr>
</table>

下線部：今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.1.2.2　設定根拠

1.8.1.2.2.1　成人の「静脈血栓塞栓症の発症抑制」で確立された用法・用量に基づく国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）の用量設定

参照項目：2.5.1.5.3.2
2.7.3.4.1

Fontan 手術後の小児 CHD 患者でみられる血栓症は主に VTE であり[16,17]、リバーロキサバン投与を受けることになる CHD 患者は、VTE の治療ではなく発症抑制（予防）を必要とする小児の患者集団となる。血栓形成の抑制に必要なリバーロキサバンの曝露量は、既に形成された血栓の治療に必要な曝露量よりも低いことが想定される。加えて、対象集団がより安全性に配慮する必要がある 2～8 歳の小児であったことから、試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量として、VTE の治療に必要な用量〔非日本人成人での 20mg 1 日 1 回投与（日本人成人の 15mg 1 日 1 回投与）に相当〕よりも低い用量（成人での 10mg 1 日 1 回投与に相当）を選択した。

1.8.1.2.2.2　試験 18226 における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の結果

参照項目：2.5.3
2.7.2.2.1.3

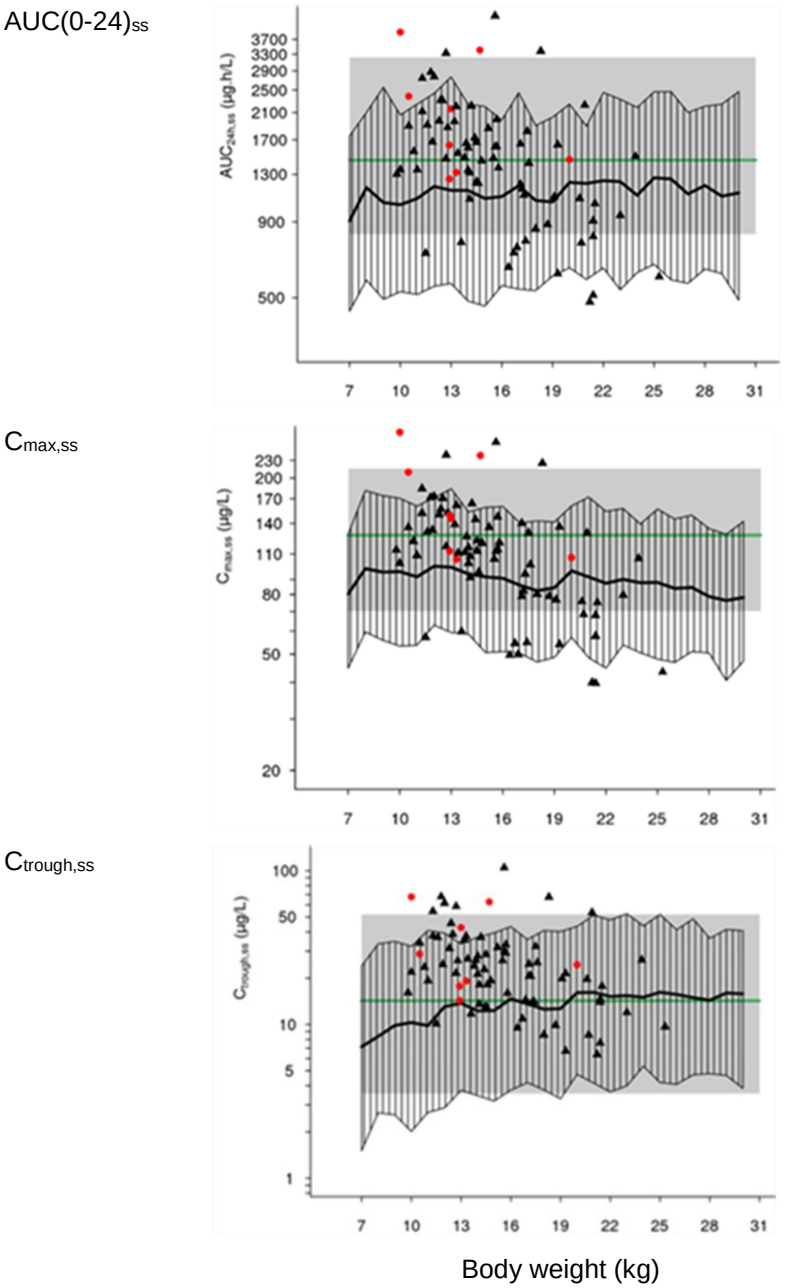
1.8.1.2.2.2.1　全体集団

試験 18226 の被験者のリバーロキサバンの曝露量と、成人の股関節全置換術（以下、THR）施行患者におけるリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与時のリバーロキサバンの曝露量を、体重に対するリバーロキサバンの曝露量の散布図により比較した（図 1.8.1.2-1）。試験 18226 の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別値は、大部分が成人の参照集団での曝露量の 2.5～97.5 パーセンタイルの範囲内に含まれており、試験 18226 の全体的な曝露量は成人と同程度であることが示された。

試験 18226 の体重が比較的軽い被験者では、成人の参照集団及び小児 VTE 開発プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いた予測値（2.7.2.2.1.4）と比較して曝露量がわずかに高い傾向がみられたものの、試験 18226 の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値の範囲は、小児 VTE-T 開発プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測範囲とおおむね重複していた（試験 18226 の被験者と同程度の体重の患者及び試験 18226 と同じリバーロキサバンの用法・用量として予測した）。

試験 14372 では、非日本人の成人被験者にリバーロキサバン 20mg を投与したときに相当する量を 1 日 2 回の用法で小児被験者に投与したときの曝露量 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の平均値（範囲）は 2,120 μg·h/L（1,070～7,330 μg·h/L）であり、このような高い曝露量のリバーロキサバンが安全であることが示されている。したがって、体重が比較的軽い小児における曝露量がわずかに高い傾向が安全性上の懸念とはならないと考える。

図 1.8.1.2-1 試験 18226 でのリバーロキサバン曝露量と成人の参照集団（10mg を 1 日 1 回投与した試験 11527）及び小児 VTE 開発プログラムで構築した母集団薬物動態モデルを用いて試験 18226 の用法・用量でシミュレーションした小児の曝露量範囲との比較



Legend: Green line:　Adult 10mg once daily reference median.
Black line:　Simulated pediatric median at 10 mg once daily equivalent.
Black triangles:　Non-Japanese subjects.
Red circles:　Japanese subjects.
Shaded area:　Adult 10mg once daily reference range: 2.5th to 97.5th percentile range.
Vertical hatch mark area:　Simulated pediatric prediction interval at 10 mg once daily equivalent.
Notes:　2.5th to 97.5th percentile exposure ranges of the adult reference are $AUC(0\text{-}24)_{ss}$: 820 to 3216μg·h/L; $C_{max,ss}$: 70.2 to 215.8μg/L; $C_{trough,ss}$: 3.55 to 52.0μg/L.
Y axis in log scale.
Source: R-13747/Figure 4

1.8.1.2.2.2.2　日本人集団

試験 18226 に組入れられた日本人小児被験者の曝露量の幾何平均値は成人の参照集団と比較して高い傾向が認められたが、日本人小児被験者のリバーロキサバンの曝露量範囲は体重が同程度の非日本人小児被験者の曝露量と広く重複していた。日本人小児被験者の例数は 8 例であったことから、この部分集団の結果は慎重に解釈すべきである。

1.8.1.2.2.3　試験 18226 に含まれていない患者集団への PK データの外挿

1.8.1.2.2.3.1　年齢層 9～18 歳未満の患者集団に対する外挿のコンセプト

参照項目：2.5.3
2.7.2.1.1.4

年齢層 2～8 歳より年長の小児患者及び青年期患者における臨床データはないため、Fontan 手術後の年齢層 2～8 歳の小児における用量－曝露関係をモデルに基づき年齢層 9～18 歳未満の小児に外挿した。この外挿では、小児 VTE-T プログラムと試験 18226 で得られたデータを統合したリバーロキサバンの薬物動態データを用い、下肢整形外科領域における VTE 発症抑制を目的とした試験（以下、VTE 予防試験）に組入れられた成人（THR 施行患者）におけるリバーロキサバンの用量－曝露関係を考慮した（図 2.7.2.1-1）。

試験 18226 では、年齢層 2～8 歳の Fontan 手術後の被験者を対象に、リバーロキサバンの用量－曝露関係が確立された（図 1.8.1.2-1、組入れられた症例の体重範囲：10～25kg）。また、小児 VTE-T プログラムでは、年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の小児被験者における用量－曝露関係を報告している。小児 VTE-T プログラムの薬物動態及び薬力学データベースの合計 524 例のうち、262 例（50.0%）が年齢範囲 9～18 歳であった。年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の小児に対するリバーロキサバンの曝露量の目標範囲は、年齢層 2～8 歳の Fontan 手術後の小児と同じ（すなわち、THR 施行患者における VTE 予防試験で成人において 10mg 1 日 1 回投与したときの曝露量に相当）である。

1.8.1.2.2.3.2　年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の先天性心疾患（CHD）患者に対する PK のシミュレーション

参照項目：2.7.2.1.1
2.7.2.2.1.4

Fontan 手術後の患者のリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ を、年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の小児 CHD 患者に関する検討として、体重 30 kg以上の範囲に PBPK モデルを拡張し予測した（図 2.7.2.1-1）。Fontan 手術後の患者において肝機能障害がないと仮定した場合での PBPK モデルに基づいたシミュレーションによって、リバーロキサバンを 7.5mg 1 日 1 回（体重が 30kg 以上 50kg 未満）及び 10mg 1 日 1 回（体重が 50kg 以上）の投与は、THR 施行患者を対象とした VTE 予防試験の成人被験者にリバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回投与したときに認められる曝露量と同程度の曝露量を得るために適した用量であることが示されている。

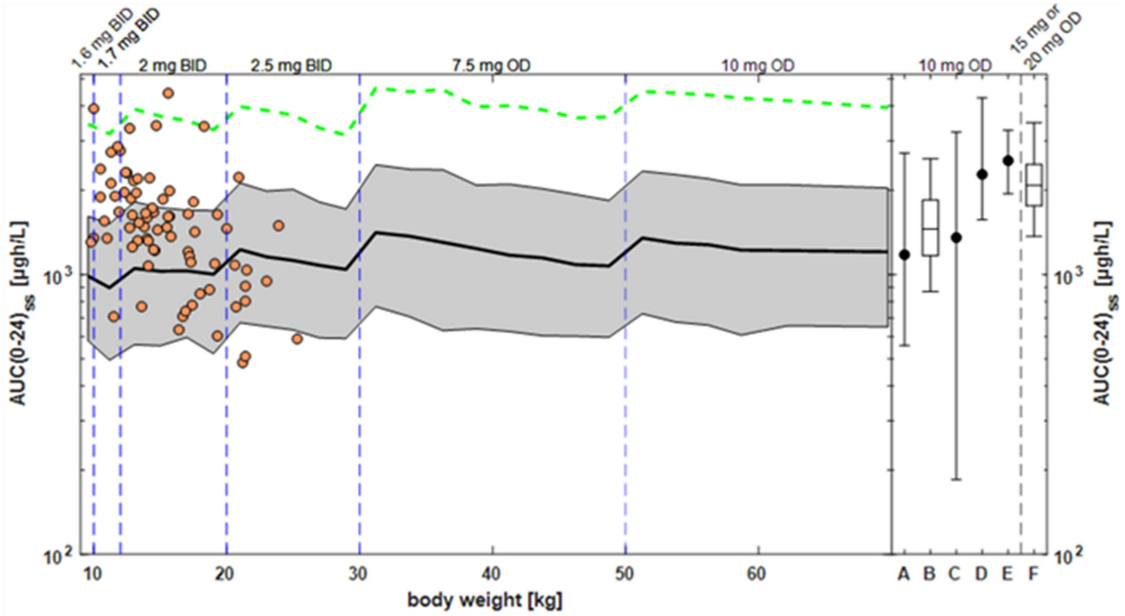
また、Fontan 手術後の小児患者のリバーロキサバンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の実測値及び予測値と、成人及び小児 VTE-T プログラムの被験者から得られた参照データを比較した（図 1.8.1.2-2）。年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の患者における曝露量は、健康成人、THR 施行後の成人患者又は急性内科疾患患者の曝露量を上回ることが知られている慢性安定期うっ血性心不全又は急性非代償性うっ血性心不全の成人患者にリバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の範囲内であった。

リバーロキサバンの AUC(0-24)$_{ss}$ を小児 VTE-T プログラムで構築した母集団薬物動態モデルによって予測したところ（図 2.7.2.2-24）、体重 30kg 以上の Fontan 手術後の患者では、同じ体重の小児 VTE-T プログラムの患者とリバーロキサバンのクリアランスに差がないと仮定した場合、Fontan 手術後の患者に対するリバーロキサバンの申請用法・用量で、リバーロキサバン 10mg を 1 日 1 回投与された VTE 予防試験の成人患者と同程度の曝露量が得られることが予測された。

上述した PBPK 及び母集団薬物動態モデルに基づく体重が 30kg 以上の Fontan 手術後の患者でのリバーロキサバンの用量と曝露量の関係の予測を、成人及び小児 VTE-T プログラムの参照データと比較したところ（図 2.7.2.2-25）、2 つの異なるモデルによる予測は類似した結果となり、Fontan 手術後の患者が重度の肝機能障害を有していないという仮定の下で、申請用法・用量の適切性を一貫して裏付けるものと考える。

Fontan 手術後の小児患者は、経時的に、肝機能障害が生じるリスクが高まることが知られており[44,45]、肝機能障害に伴いリバーロキサバンの AUC(0-24)$_{ss}$ が増加する可能性が予想される（図 1.8.1.2-2 において緑色の曲線で表示）。この仮定の下で予測される曝露量は、うっ血性心不全の成人患者に対してリバーロキサバンを 10mg 1 日 1 回投与した国外第 I 相試験（試験 12980）[46]で観察された曝露量と大幅に重複しており、15mg 1 日 1 回（体重が 30kg 以上 50kg 未満）又は 20mg 1 日 1 回（体重が 50kg 以上）を投与した体重が 30kg 以上の小児 VTE-T プログラムの患者の曝露量と一部重複していた。

図 1.8.1.2-2　Fontan-PBPK モデルに基づいて予測されたリバーロキサバンの AUC(0-24)$_{ss}$ の体重による比較



Individual observed data from the UNIVERSE study are shown as symbols.
Rivaroxaban AUC(0-24)$_{ss}$ predicted by the Fontan-PBPK Model: black line and gray shaded area
For comparison, the following reference data is also shown: (A) healthy adults, (B) adult VTE subjects (Study 11527), (C) medically ill subjects studied in MAGELLAN, (D) adult subjects with chronic stable or (E) acute decompensated CHF; all received 10 mg rivaroxaban OD. (F) pediatric VTE-T subjects with bodyweight ≥ 30kg from the EINSTEIN Jr Phase 3 study who received either 15mg (bodyweight 30 to < 50kg) or 20mg OD (bodyweight ≥ 50kg).
A, C, D, E: Whiskers (Black bars): Range between the minimum and maximum value. Black horizontal line: Median.
B, F: Whiskers (Black bars): Range between the 5th and 95th parameter value. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median.
Source: PH-41912/Figure 8-21

1.8.1.2.2.3.3　年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の先天性心疾患（CHD）患者における安全性

参照項目：2.5.1.4.2
2.5.1.5.2

小児 VTE 患者で示された知見を踏まえ、以下の理由から、年齢層 9～18 歳未満の 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、国外において VTE の発症抑制のためにリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与を行う場合と同様の安全性が期待されるものと考えた。

- 試験 18226 の検討用法・用量は、以下の試験において確立された、成人患者の VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの用法・用量（10mg 1 日 1 回）と同程度の曝露量を達成できるよう、体重で調整した用法・用量である。

  - 下肢整形外科大手術〔THR、膝関節全置換術（TKR）〕施行患者を対象に VTE の発症抑制効果を検討した国外第Ⅲ相試験〔RECORD 1～3：試験 11354、11357 及び 11356（2.7.6.2、2.7.6.3、2.7.6.4）〕

- VTE 発症後 6 ヵ月以上の抗凝固療法を受けた患者を対象に VTE 再発抑制効果を検討した国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN Choice：試験 16416）[47)]

- 急性内科疾患により入院した患者を対象に VTE 発症抑制効果を検討した国際共同第Ⅲ相 MAGELLAN 試験〔MAGELLAN：試験 12839（2.7.6.5）、日本人被験者も参加〕[a]

また、小児 VTE 患者を対象とした試験 14372 の検討用法・用量（非日本人で 20mg 1 日 1 回、日本人で 15mg 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるように体重で調整）は、試験 18226 の検討用法・用量と比較して日本人で 1.5～2 倍、非日本人で 2 倍に相当する。試験 14372 の用法・用量が、成人の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果で有効性及び安全性が確立された用法・用量と同程度の曝露量が得られるように体重で調整した用法・用量であり、この用量でリバーロキサバン投与を最長 12 ヵ月間にわたって受けた小児（生後 6 ヵ月～18 歳未満）において、年齢層によらず「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は低かった（1.8.1.1.2.4）。

これらのことから、試験 18226 において年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者は検討されなかったものの、肝機能障害を有さない年齢層 9～18 歳未満の CHD 患者において、Fontan 手術後における血栓予防のために、成人患者の VTE 発症抑制におけるリバーロキサバンの用法・用量（10mg 1 日 1 回）と同程度の曝露量を達成できるよう、体重で調整した用法・用量（体重 30～50kg 未満には 7.5mg 1 日 1 回、50kg 以上には 10mg 1 日 1 回）でのリバーロキサバンの長期投与を行うことについて、安全性リスクは低いと考えられる。

1.8.1.2.2.4　年齢及び体重の観点での投与対象の下限

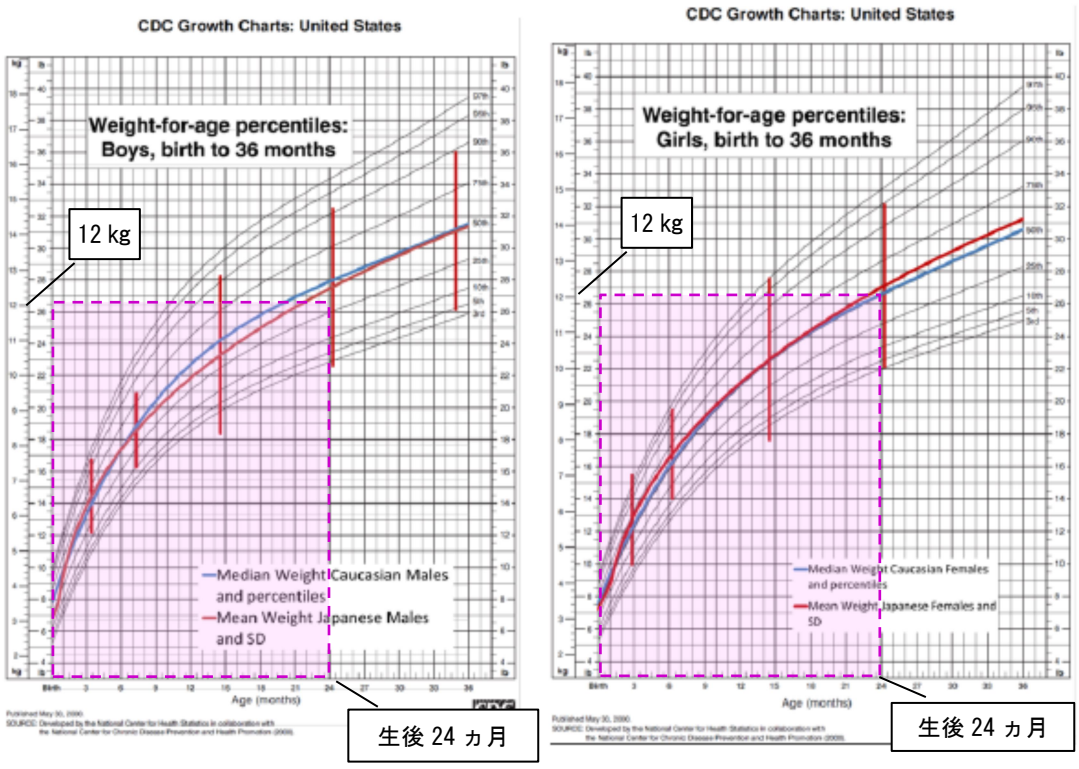
試験 18226 に組入れられた被験者の年齢は、治験の選択基準のとおり 2～8 歳であり、体重の範囲は Part A 及び Part B を合わせて 10～25kg（平均値±SD：15.6±3.42kg、中央値：15.2kg）であった（1.8.1.1.2.3.2）。過去に得られている疫学データ[48,49)]から、生後 24 カ月の小児の平均体重は日本人及び白人、男女を問わず 12～13kg、95%信頼区間の下限はおよそ 10kg と推定される（図 1.8.1.2-3）。試験 18226 の被験者における体重の下限はこの下限値とおおむね一致している。実臨床では体重が更に幾分低い CHD 患者が存在する可能性も想定し、Fontan 手術後の CHD 患者における血栓・塞栓形成の抑制を目的とするリバーロキサバン投与の対象を体重で 7kg 以上（2 歳以上）と出来るよう、試験 18226 で規定した投与量を体重 7～10kg 未満の患者に設定する。

試験 18226 において、体重が比較的軽い被験者において、わずかに高い傾向がみられた（図 1.8.1.2-2）ものの、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の個別値の範囲は、小児 VTE-T 開発プログラムで構築した母集団薬物動態モデルに基づく予測範囲とおおむね重複していたことから、曝露量の観点からは、安全性の懸念は小さいと考えられる。

---

a：内科領域におけるリバーロキサバンの VTE 発症抑制効果及び許容できる安全性を支持する成績については、MAGELLAN 試験のほか、急性内科疾患による入院後に退院した患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（MARINER：試験 17261）、全身的な癌治療を受けている患者を対象とした試験 18262 でも示されている（2.7.3.4.1.3）。

図 1.8.1.2-3　生後 36 ヵ月までの成長曲線（左：男性、右：女性）



日本人（赤）の元データ：Ogiu N et al. Health Phys 1997:72:368-383
白人（青）の元データ：　Kuczmarski RJ et al., 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods andDevelopment. Vital and Health Statics. 2002;11(246):1-190

1.8.1.2.2.5　　錠剤投与の対象

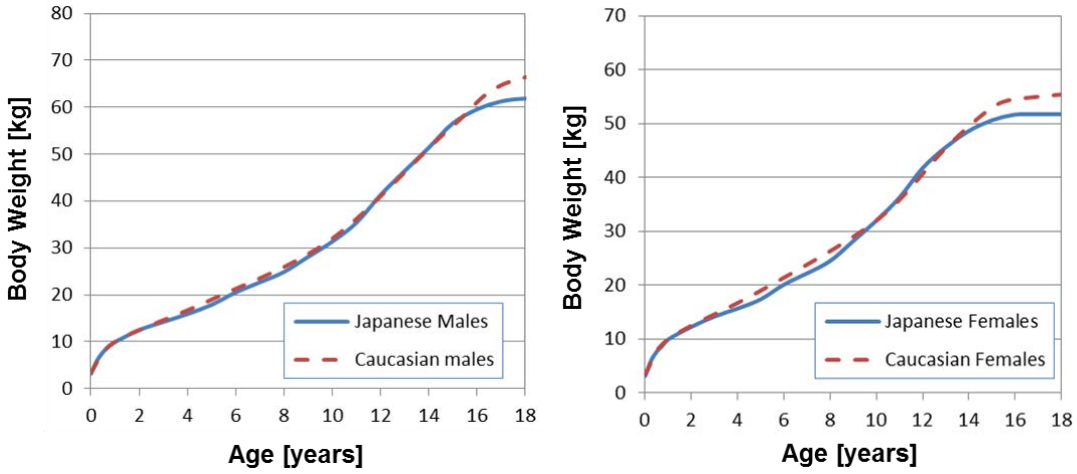
体重 20kg 以上の小児 CHD 患者に対するリバーロキサバンの用法・用量は以下のとおりである。

- 体重 20kg 以上 30kg 未満：　2.5mg 1 日 2 回投与
- 体重 30kg 以上 50kg 未満：　7.5mg 1 日 1 回投与
- 体重 50kg 以上：　10mg 1 日 1 回投与

小児用ドライシロップに加え、体重 20kg 以上 50kg 未満の患者にはイグザレルト錠 2.5mg を、体重 50kg 以上の患者にはイグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の各 10mg を使用可能とすることを想定している。

国際放射線防護委員会（ICRP）データによると、体重 20kg は、日本人・白人、男女によらず、年齢でおよそ 6 歳となると推定される（図 1.8.1.2-4）。

図 1.8.1.2-4　18 歳までの成長曲線（左：男性、右：女性）



白人女性 18 歳の値は、白人女性 16 歳及び成人の値から内挿した。
本図では、白人データとして国際放射線防護委員会（ICRP）データ[50]を使用。

医薬品製造販売指針 2022 に、要指導・一般用医薬品に係る事項ではあるが、以下の要件が記載されており、6 歳以上の小児への錠剤投与は否定されない。

- 硬カプセル剤，トローチ剤，ドロップ剤及び直径 6mm を超える錠剤(発泡錠を除く)・丸剤・軟カプセル剤は，5 歳未満の用法は認められない。また，錠剤(発泡錠を除く)・丸剤・軟カプセル剤は，直径が 6mm 以下の場合であっても 3 歳未満の用法は認められない〔p654、第 VI 部　要指導・一般用医薬品の製造販売承認、第 2 章　要指導・一般用医薬品の製造販売承認申請書の作成、（5）用法・用量欄、小児に対する用法・用量〕。

また、体重 30kg 以上 50kg 未満の患者が 2.5mg 錠を使用する場合、1 回 3 錠を服用することになるが、小児適応が承認されている医療用医薬品で 1 回あたり 3 錠以上の投与が認められている薬剤（例：クラリスロマイシン[51]、ノルフロキサシン[52]）が存在する。

以上より、直径 6mm のフィルムコーティング錠であるイグザレルト錠 2.5mg を年齢でおよそ 6 歳あるいはそれ以上の小児に服用させることは、国内の医療習慣及び錠剤の大きさの観点で、特段の問題はないと考える。

また、イグザレルト錠 2.5mg は、試験 18226 で使用されていないものの、イグザレルト錠 10 mg 及びドライシロップ小児用との生物学的同等性が確認されており（2.5.2、2.7.1）、体重 20kg 以上 50kg 未満の小児 CHD 患者に対して使用することは可能と考える。

上述の小児に対する国内の医療実態及び生物学的同等性に基づき、体重 20kg 以上 50kg 未満の CHD 患者にはイグザレルト錠 2.5mg を、体重 50kg 以上の患者にはイグザレルト錠、同細粒分包及び同 OD 錠の各 10mg を、投与に際して繁雑な手順を伴うドライシロップ以外の選択肢として提供することは利便性を高め、患者の服薬コンプライアンスの向上につながると考える。

なお、体重 50kg 以上の患者に対する用法・用量は 10mg　1 日 1 回であり、投与量の観点では 2.5mg 錠の 4 錠投与が可能だが、投与錠数の誤りや、必要以上の減量による投与が行われる事態が生じる可能性、成人の既承認効能・効果〔「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」（SPAF）の腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス 15～

49mL/min）等〕で 2.5mg 錠の 4 錠投与を設定していないことを考慮し、体重 50kg 以上の患者が使用できる製剤に 2.5mg 錠を含めないことが適切と考える。

1.8.1.2.2.6　結論

以上のとおり、国際共同第Ⅲ相試験（試験 18226）において、下肢整形外科大手術（THR）施行後の成人患者への 10mg 1 日 1 回（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）投与時の曝露量と同程度になるように、体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを、小児 CHD 患者に対して投与した場合、成人での曝露量と同程度の曝露量が得られることが確認され、全体集団及び日本人集団共に良好な成績が得られた。

また、PBPK 及び母集団薬物動態モデリング手法によって、体重が 30kg 以上の Fontan 手術後患者のリバーロキサバンの用量－曝露量の予測を、成人及び小児 VTE-T プログラムの参照データと比較した。2 つの異なるモデリング手法は非常に類似した結果となり、Fontan 手術後の患者は重度の肝機能障害を有していないという仮定の下で、試験 18226 におけるリバーロキサバンの検討用法・用量及び体重 30kg 以上の Fontan 手術後患者における用量-曝露量の予測に基づいて設定した申請用法・用量の適切性が一貫して裏付けられた。

したがって、「1.8.1.2.1　用法及び用量」のドライシロップ欄に示す用法・用量を設定することとした。

投与間隔については、小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」における 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の規定に準じて、「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」を設定する。

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錠剤2.5mgを、体重50kg以上の患者においては、錠剤、細粒分包及び口腔内崩壊錠（以下、OD錠）の各 10mg を本適応症で使用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。

「1.8.1.2.2.3.2　年齢層 9～18 歳未満の Fontan 手術後の先天性心疾患（CHD）患者に対する PK のシミュレーション」で述べたように、試験 18226 に含まれていない体重 30kg 以上（年齢層 9 歳以上 18 歳未満）の小児患者に対する用法・用量は、PK モデルによるシミュレーションに基づいて設定したものであること、試験 18226 にはベースライン時において 2 歳未満及び 9 歳以上の小児は組入れられなかったことを考慮し、「9. 特定の背景を有する患者に対する注意、9.7 小児等」に「2 歳未満及び 9 歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。」を設定する。

なお、Fontan 手術後の小児患者は、経時的に、肝機能障害が生じる危険性が高まり、重度の肝機能障害を有する患者では、$AUC(0\text{-}24)_{ss}$が増加する可能性が予想される。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）の申請品目であるイグザレルト錠 2.5mg 及び 10mg、同細粒分包 10mg、同 OD 錠 10mg、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の各添付文書においては、「2. 禁忌」の項に「凝固障害を伴う肝疾患の患者」を設定し、また「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「肝機能障害患者」の項において、「凝固障害を伴う肝疾患の患者」に対して「投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。」、「中等度以上の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）」に対して「投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。」を注意喚起済みである。

1.8.1.2.3　投与ピペットを含む製品の構成

従来、小児の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、小児 VTE-T 適応）への使用に対し、イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg（以下、DS 51.7mg）には 1mL 投与ピペット（計量範囲：0.2～1.0mL、最小目盛り：0.1mL、以下同様）を、イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg（以下、DS 103.4mg）には 5mL 投与ピペット（1～5mL、0.2mL）及び 10mL 投与ピペット（5～10mL、0.5mL）を同梱して提供していた。今回、「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、CHD 適応）に関して、本薬の各申請品目の用法・用量は 1.8.1.2.1 に示したとおりであり、ドライシロップについては、1 回量 1.1mg、1.7mg 及び 2.5mg の投与を可能とするピペットを組み合わせた製品を提供する必要がある（表 1.8.1.2-1）。

また、ドライシロップを用いて小児 CHD 患者に投与する場合の 1 回あたり投与液量は 1mL を超え、最大で 10mL となる。小児 VTE-T 適応で 1 回あたり 1mL 超 10mL 以下の投与のために提供していた DS 103.4mg のみを CHD 適応への使用を可能とする場合、CHD 適応では、小児 VTE-T 適応と比較して、1 日投与量が約半量となることから、残薬（懸濁液）が多く生じることに繋がる。

これらのことを踏まえ、CHD 適応の承認取得後は従来の DS 51.7mg（1mL 投与ピペットのみ同梱）に、2.5mL 投与ピペット（計量目盛り：1.1mL、1.7mL 及び 2.5mL、CHD 患者の 1.1mg、1.7mg 及び 2.5mg 投与専用）及び 5mL 投与ピペット（CHD 患者では 1.6mg 及び 2.0mg 投与用）を同梱することとした。DS 103.4mg には、従来どおり 5mL 及び 10mL の投与ピペットを同梱する（図 1.5-3）。

これにより、DS 51.7mg 及び 103.4mg の両方が、小児 VTE-T 適応及び CHD 適応に対する患者の体重に応じた投与量での使用に適用可能となる。また、ドライシロップ懸濁後の有効期間は 14 日であるが、患者の体重に応じて包装を DS 51.7mg 及び 103.4mg を選択して使用することで、CHD 患者だけでなく、小児 VTE 患者に対する使用においても残薬を減らすことが期待できる[b]（表 1.8.1.2-1）。

b：例えば、DS 103.4mg を、体重 4kg 以上 5kg 未満の小児 VTE 患者に使用する場合は 103.4-58.8＝44.9（mL）、体重 7kg 以上 8kg 未満の CHD 患者に使用する場合は 103.4-30.8＝72.6（mL）の薬液がそれぞれ残る。一方、これらの患者に DS 51.7mg を使用する場合は、51.7-1.4×3（回）×12（日）＝1.3(mL）及び 51.7-30.8＝20.9（mL）の薬液が残るに留まる（表 1.8.1.2-1）。

表 1.8.1.2-1　小児 VTE 患者及び CHD 患者に懸濁したリバーロキサバンドライシロップを投与する場合における 1 回量、使用ピペット及び 14 日間の投与液量

適応症	体重（kg）		ドライシロップ 1 回量 （懸濁したシロップ剤 0.1w/v%の液量）			使用ピペットの容量 a)	14 日間の投与液量	使用可能品目
	最小	最大	1 日 1 回投与	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与			
VTE-T	2.6	<3			0.8mg（0.8mL）	1mL	33.6mL	DS 51.7mg
	3	<4			0.9mg（0.9mL）		37.8mL	
	4	<5			1.4mg（1.4mL）	5mL	58.8mL	DS 51.7mg、103.4mg
	5	<7			1.6mg（1.6mL）		67.2mL	
	7	<8			1.8mg（1.8mL）		75.6mL	
	8	<9			2.4mg（2.4mL）		100.8mL	
	9	<10			2.8mg（2.8mL）		117.6mL	
	10	<12			3.0mg（3.0mL）		126mL	
	12	<30		5mg（5mL）		5、10mL	140mL	
	≧30		15mg（15mL）			10mL	210mL	DS 103.4mg
CHD	7	<8		1.1mg（1.1mL）		2.5mL	30.8mL	DS 51.7mg
	8	<10		1.6mg（1.6mL）		5mL	44.8mL	DS 51.7mg b)
	10	<12		1.7mg（1.7mL）		2.5mL	47.6mL	DS 51.7mg
	12	<20		2.0mg（2.0mL）		5mL	56mL	DS 51.7mg b)
	20	<30		2.5mg（2.5mL）		2.5mL	70mL	DS 51.7mg
	30	<50	7.5mg（7.5mL）			10mL	105mL	DS 103.4mg
	≧50		10mg（10mL）			10mL	140mL	

VTE-T：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制（小児）、CHD：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、DS：イグザレルトドライシロップ小児用

DS 103.4mg：5mL 及び 10mL 投与ピペットを同梱、懸濁後の薬液量は 103.4mL

DS 51.7mg：1mL、2.5mL 及び 5mL 投与ピペットを同梱、懸濁後の薬液量は 51.7mL

a) 1mL 投与ピペットの計量範囲は 0.2～1.0mL、最小目盛りは 0.1mL。
2.5mL 投与ピペットの計量目盛りは 1.1、1.7、2.5mL のみ。
5mL 投与ピペットの計量範囲は 1～5mL、最小目盛りは 0.2mL。
10mL 投与ピペットの計量範囲は 2～10mL（推奨計量範囲：5～10mL）、最小目盛りは 0.5mL。

b) DS 103.4mg は、5mL の投与ピペット（計量範囲：1～5mL、最小目盛り：0.2mL）が同梱されるため、当該体重区分の CHD 患者には投与量の観点からは使用可能である。しかしながら、前後の体重区分の CHD 患者には DS 51.7mg しか使用可能でなく、頻繁な使用製品の切替えによる製品、投与ピペットの誤選択のリスクを低減するため、DS 103.4mg の積極的な使用は推奨しないこととする。

1.8.1.2.4　用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	**錠剤2.5mg**	
〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 7.1 クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には、10mgを1日1回投与する。［9.2.3、16.6.1、17.1.1参照］ 7.2 クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。［9.2.2、16.6.1参照］ 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 7.3 体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用すること。 （以下、錠剤10mgのみ記載） 体重30kg以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 7.4 体重20kg未満の小児等に投与す		〈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〉 7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2参照］ 7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤2剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2参照］ 7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1参照］ 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 7.4 体重20kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバンドライ	錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg、錠剤2.5mg 既承認効能・効果に対する注意については変更なし。 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgの7.4： 体重20kg未満の患者で使用可能とする剤形はドライシロップのみであるため、そのような患者では、ドライシロップの使用を促す注意喚起を設定した。また、体重20kg以上50kg未満の患者で使用可能とする剤形は錠剤2.5mg及びドライシロップであるため（1.8.1.2.2.5）、そのような患者では、錠剤2.5mgまたはドライシロップの使用を促す注意喚起を設定した。更に、錠剤10mgのみの注意喚起として、体重50kg以上の患者で錠剤の服用が困難な患者に対して、細粒分包及びOD錠の使用

7. 用法及び用量に関連する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	**錠剤2.5mg**	
る場合は、リバーロキサバンドライシロップを使用し、体重20kg以上50kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサバン錠2.5mg又はドライシロップを使用すること。 （以下、錠剤10mgのみ記載） また、体重50kg以上で本剤（錠剤）の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。		シロップを使用すること。体重20kg以上50 kg未満で本剤（錠剤）の服用が困難な小児等には、リバーロキサバンドライシロップを選択すること。	を促す注意喚起を設定した。 錠剤2.5mgの7.4： 体重20kg未満の患者で使用可能とする剤形はドライシロップのみであるため、そのような患者では、ドライシロップの使用を促す注意喚起を設定した。また、体重20kg以上50kg未満の患者で錠剤の服用が困難な患者に対して、ドライシロップの使用を促す注意喚起を設定した。

下線部：今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における変更箇所を下線で示す。

1.8.1.3.1　警告

1. 警告（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
〈効能共通〉 1.1 省略（変更なし） 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 1.2 省略（変更なし） 〈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〉 1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。	1.1～1.2 省略（変更なし）	〈効能共通〉 1.1 省略（変更なし） 〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉 1.2 省略（変更なし） 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 1.3 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。硬膜外カテーテル留置中、若しくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。	錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg、錠剤2.5mgの1.3： 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgの1.3はVTEとCHDに対する注意であるため、VTEとCHDの項目を作成して1.3とし、錠剤2.5mgの1.3にCHDに対する注意として記載した。

1.8.1.3.2　禁忌

2. 禁忌（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
2.1～2.10 省略（変更なし） 〈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〉 2.11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min未満、小児ではeGFR30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］	2.1～2.9 省略（変更なし） 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	〈効能共通〉 2.1～2.9 省略（変更なし） 〈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〉 2.10 省略（変更なし） 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 2.11　重度の腎障害（eGFR30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］	ドライシロップの2.10： CHDの適応では年齢が高い小児患者でドライシロップを使用することになるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦に対する注意を設定した。小児VTEでは体重30kg以上の患者は他製剤の使用が想定されたが、体重30kg以上でもドライシロップの使用を制限していないため、効能共通で設定した。 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg、錠剤2.5mgの2.11： VTEとCHDに対する注意であるため、VTEとCHDの項目を作成して2.11とし、錠剤2.5mgの2.11にCHDに対する注意として記載した。

1.8.1.3.3　　重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
〈効能共通〉 8.1～8.9 省略（変更なし） 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 8.10～8.14 省略（変更なし）	〈効能共通〉 8.1～8.8 省略（変更なし） 8.9 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。 8.10 本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の添付文書を必ず参照し、禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用等の使用上の注意の記載を確認すること。 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 8.11 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考	〈効能共通〉 8.1～8.4 省略（変更なし） 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では本剤の投与後12時間以上、Fontan手術後患者では本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。［1.1、11.1.1参照］ 8.6～8.7 省略（変更なし） 8.8 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者で服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次	ドライシロップの8.1～8.10: 現行添付文書の8.1～8.8、8.10、8.11は効能共通の注意であるため、効能共通の項目を作成して、8.1～8.10として記載した。 錠剤2.5mgの8.1～8.9： 現行添付文書の8.1～8.9は効能共通の注意であるため、効能共通の項目を作成して、8.1～8.9として記載した。なお、8.5には本剤投与後の経過時間（錠剤10mgの現行添付文書の8.5）をCHDに対する注意として記載した。CHD患者では1日1回又は2回経口投与であるので、8.8にはドライシロップの現行添付文書の8.8をCHDに対する注意として記載した。 ドライシロップの8.11: 現行添付文書のVTEに対する注意である8.9を移行した。

8. 重要な基本的注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 8.15Fontan手術後患者においてはFontan循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。8.16小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。	慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。［17.1.1参照］ 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 8.12Fontan手術後患者においてはFontan循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスクに加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。	の服用時刻に再開するよう指導すること。 Fontan手術後患者では、1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導すること。1日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目に2回分を服用させてもよい。2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。翌日からは決められた1日1回又は2回の服用を行うよう指導すること。 8.9 省略（変更なし） 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 8.10Fontan手術後患者においてはFontan循環に起因する多様かつ進行性の臓器障害を生じうることから、症例ごとの血栓塞栓症の発症リスク並びに出血リスク	錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgの8.15、ドライシロップの8.12、錠剤2.5mgの8.10： 小児CHD患者に対するリバーロキサバン投与について、Fontan循環に起因する多様な臓器障害を進行性に生じる可能性があることを踏まえ、症例ごとのベネフィットとリスク評価、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態の十分な観察により、適用の可否及び投与継続の可否の判断が行われるよう注意喚起するため設定した。 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgの8.16、錠剤2.5mgの8.11： 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療が行われるよう注意喚起するため設定した。

8. 重要な基本的注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
		に加え、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態を十分に観察し、継続投与の可否を慎重に判断すること。 8.11 小児の抗凝固薬療法に精通した医師あるいはその指導のもとで治療を行うこと。	

1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
9.1 省略（変更なし） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 省略（変更なし） 9.2.2 重度の腎障害患者 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 省略（変更なし）	9.1～9.3 省略（変更なし）	9.1 省略（変更なし） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 腎不全の患者 投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。［2.10、2.11、16.6.1参照］ 9.2.2 重度の腎障害のある患者	錠剤2.5mgの9.2.1： 参照先として2.11を記載した。 錠剤2.5mgの9.2.2、9.2.3： 現行添付文書の9.2.2を「9.2.2 重度の腎障害のある患者」と「9.2.3 中等度の腎障害のある患者」に分けて記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
〈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〉 投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1参照］ 9.2.3～9.6 省略（変更なし）	9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎盤通過性（ラット）[1]、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）[2]、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）[3]が報告されている。［2.10参照］ 9.6 授乳婦	〈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〉 本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1参照］ 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 投与しないこと。Fontan手術後患者を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。［2.11、16.6.1参照］ 9.2.3 中等度の腎障害のある患者 本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。［16.6.1参照］	錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg、錠剤2.5mgの9.2.2： 小児CHD患者を対象とした臨床試験ではeGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されているため設定した。 ドライシロップの9.5、9.6： CHDの適応では年齢が高い小児患者でドライシロップを使用することになるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦に対する注意を設定した。小児VTEでは体重30kg以上の患者は他製剤の使用が想定されたが、体重30kg以上でもドライシロップの使

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
	授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている[4]。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。	9.3～9.6 省略（変更なし）	用を制限していないため、効能共通で設定した。
9.7 小児等 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 9.7.2 生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 ・在胎週数37週未満	9.7 小児等 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 9.7.1 生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。生後6ヵ月未満の下記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 ・在胎週数37週未満 ・体重2.6kg未満 ・経口栄養の期間が10日未満 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉	9.7 小児等 〈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〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 9.7.2 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］ 9.8 省略（変更なし）	ドライシロップの9.7.1： VTEに対する注意であるため、VTEの項目を作成して、9.7.1とした。 錠剤2.5mgの9.7.1： PADに対する注意であるため、PADの項目を作成して、9.7.1とした。 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgの9.7.3、ドライシロップの9.7.2、錠剤2.5mgの9.7.2： ベースライン時に2歳未満及び9歳以上であった小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
・体重2.6kg未満 ・経口栄養の期間が10日未満 〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉 9.7.3 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］ 9.8 省略（変更なし）	9.7.2 2歳未満及び9歳以上の小児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.3参照］		

1.8.1.3.5　相互作用

<table>
<tr><th colspan="3">10. 相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg</td><td>ドライシロップ</td><td>錠剤2.5mg</td><td></td></tr>
<tr><td>前段
省略（変更なし）

10.1 併用禁忌（併用しないこと）
省略（変更なし）</td><td>前段
省略（変更なし）

10.1 併用禁忌（併用しないこと）
省略（変更なし）</td><td>前段
省略（変更なし）

10.1 併用禁忌（併用しないこと）
省略（変更なし）</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td></tr>
<tr><td>フルコナゾール
ホスフルコナゾール
［16.7.2参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びに</td><td>フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するお</td></tr>
</table></td><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td><td>抗凝固剤～血栓溶解剤
省略（変更なし）</td></tr>
<tr><td>フルコナゾール
ホスフルコナゾール
［16.7.2参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤</td><td>フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するお</td></tr>
</table></td><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固剤
省略（変更なし）</td><td>省略（変更なし）</td><td>省略（変更なし）</td></tr>
<tr><td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤
抗血小板剤
アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピ</td><td>出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。</td><td>本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td></tr>
</table></td><td>錠剤2.5mg：
血小板凝集抑制作用を有する薬剤：
錠剤10mgの現行添付文書のCHDに対する注意を記載した。

錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg、ドライシロップ、錠剤2.5mg：
フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン：
既承認の適応症においては、15mg1日1回から10mg1日1回への減量を考慮する旨を記載</td></tr>
</table>

10. 相互作用（案）							設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg			ドライシロップ			錠剤2.5mg			
	Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制	それがある。		10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。	それがある。	ジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 ［7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照］	下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。 Fontan手術後患者では投与中は観察を十分に行い、注意すること。		しているが、Fontan手術後患者における血栓・塞栓形成の抑制（10mg1日1回投与）では、減量については検討していないため、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用することとした。 錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mgでは、「深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症」を効能又は効果の「静脈血栓塞栓症」に記載整備した。
						選択的セロトニン	省略（変更なし）	省略（変更なし）	

10. 相互作用（案）						設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg			ドライシロップ			錠剤2.5mg			
	では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。		クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむ	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。	再取り込み阻害剤セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤			
クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。				血栓溶解剤 省略（変更なし）	省略（変更なし）	省略（変更なし）	
						フルコナゾール ホスフルコナゾール ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。 Fontan手術後患者では治療上やむ	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。	

10. 相互作用（案）									設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg			ドライシロップ			錠剤2.5mg			
	き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の			を得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。			を得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。		
			リファンピシン ［16.7.4参照］	省略（変更なし）	省略（変更なし）	クラリスロマイシン エリスロマイシン ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。Fontan手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これら	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。	
			フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	省略（変更なし）	省略（変更なし）				

10. 相互作用（案）						設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg			ドライシロップ	錠剤2.5mg		
	投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。				<u>の薬剤との併用を避けること。</u>	
リファンピシン［16.7.4参照］	省略（変更なし）	省略（変更なし）		リファンピシン［16.7.4参照］	省略（変更なし）	省略（変更なし）
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	省略（変更なし）	省略（変更なし）		フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	省略（変更なし）	省略（変更なし）

1.8.1.3.6　副作用

11. 副作用（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。 なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。 なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 出血 頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.06%）、出血性卒中（0.06%）、眼出血（0.23%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.25%）、胃腸出血（0.74%）、メレナ（0.53%）、上部消化管出血（0.36%）、下部消化管出血（0.21%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.16%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。 なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、	Fontan手術後の小児CHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験18226）では、新たに追加すべき副作用は認められなかった。 副作用の発現頻度は、成人SPAFを対象とした国内外第Ⅲ相試験（試験12620及び試験11630）、成人DVT/PEを対象とした国内外第Ⅲ相試験（試験14568、試験15960、試験11702-DVT及び試験11702-PE）、小児VTEを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験14372）、並びにFontan手術後の小児CHDを対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験18226）の統合データ（安全性解析対象集団）における頻度に更新した。 なお、11.2 その他の副作用では変更はなかった。

11. 副作用（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］	脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］	脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。［1.1、2.2、8.1-8.5、9.1.1参照］	
11.1.2 肝機能障害・黄疸	11.1.2 肝機能障害・黄疸	11.1.2 肝機能障害・黄疸	
ALT上昇、AST上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。	ALT上昇、AST上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。	ALT上昇、AST上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。	
11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）	11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）	11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）	
血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］	血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］	血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等を行うこと。［8.7参照］	
11.1.4 血小板減少（頻度不明）	11.1.4 血小板減少（頻度不明）	11.1.4 血小板減少（頻度不明）	

11. 副作用（案）

錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成

ドライシロップ

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成

錠剤2.5mg

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神	
感覚器	結膜出血		耳出血	
消化器	歯肉出血	肛門出血、下痢、悪心、口腔内出血、血便、腹痛、便潜血、上腹部痛、消化不良、便秘、嘔吐、吐血、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、胃炎	痔核、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成

設定根拠

11. 副作用（案）															設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg					ドライシロップ					錠剤2.5mg					
呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難			呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難			呼吸器	鼻出血、喀血	呼吸困難			
血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症（血小板数増加等）		血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症（血小板数増加等）		血液	貧血	INR増加、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血	血小板増加症（血小板数増加等）		
肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇	肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇	肝臓		ALT上昇、AST上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇	
腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障		腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障		腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障		

11. 副作用（案）															設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg					ドライシロップ					錠剤2.5mg					
			害、BUN上昇					害、BUN上昇					害、BUN上昇		
生殖器	月経過多	性器出血			生殖器	月経過多	性器出血			生殖器	月経過多	性器出血			
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血		筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血		筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血		
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷		皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷		皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷		
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫		過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫		過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫		
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬		その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬		その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬		

11. 副作用（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
膜下血腫	膜下血腫	膜下血腫 注）副作用の頻度については、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、並びに小児のFontan手術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき算出した。	

1.8.1.3.7　過量投与

13. 過量投与（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
13.1～13.2 省略（変更なし）	13.1～13.2 省略（変更なし）	13.1 省略（変更なし） 13.2 処置 吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。 ・適宜、次回の投与を延期するか中止すること。消失半減期は成人で5～13時間、小児等で1～4時間である。［16.1.1、16.1.2参照］ ・症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。 ・機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。	錠剤2.5mgの13.2： CHDの適応追加により、小児にも錠剤2.5mgを使用することになるため、5～13時間が成人の消失半減期であることを明記し、小児等の消失半減期を追記した。 なお、他の剤形の添付文書では16.6.3項の小児VTE患者での薬物動態の記載を参照しているが、錠剤2.5mgには記載がないため、参照先としなかった。

13. 過量投与（案）			設定根拠
錠剤、細粒分包及びOD錠の各10mg	ドライシロップ	錠剤2.5mg	
		タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。	

表 1.8.1.3-1　小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において報告された副作用（N=329）

副作用（MedDRA ver21.1）	例数　(%)
全副作用発現例	90　(27.4%)
血液およびリンパ系障害	2　(0.6%)
出血性素因	1　(0.3%)
内出血発生の増加傾向	1　(0.3%)
眼障害	1　(0.3%)
網膜出血	1　(0.3%)
胃腸障害	21　(6.4%)
腹部不快感	1　(0.3%)
腹痛	1　(0.3%)
上腹部痛	1　(0.3%)
下痢	3　(0.9%)
血性下痢	1　(0.3%)
出血性腸炎	1　(0.3%)
胃出血	1　(0.3%)
歯肉出血	10　(3.0%)
口腔内出血	2　(0.6%)
悪心	3　(0.9%)
嘔吐	2　(0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6　(1.8%)
カテーテル留置部位出血	1　(0.3%)
疲労	3　(0.9%)
異常感	1　(0.3%)
冷感	1　(0.3%)
肝胆道系障害	3　(0.9%)
胆嚢障害	1　(0.3%)
肝機能異常	2　(0.6%)
感染症および寄生虫症	1　(0.3%)
口腔ヘルペス	1　(0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	21　(6.4%)
偶発的過量投与	1　(0.3%)
偶発的過少量投与	1　(0.3%)
挫傷	9　(2.7%)
切開部位出血	2　(0.6%)
処置による出血	1　(0.3%)
ストーマ部出血	1　(0.3%)
皮下血腫	7　(2.1%)
創傷出血	2　(0.6%)
臨床検査	6　(1.8%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1　(0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1　(0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　(0.3%)
血中ビリルビン増加	1　(0.3%)
フィブリンＤダイマー増加	1　(0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1　(0.3%)

副作用（MedDRA ver21.1）	例数　(%)
全副作用発現例	90　(27.4%)
肝酵素上昇	1　(0.3%)
プロトロンビン時間延長	1　(0.3%)
体重増加	1　(0.3%)
代謝および栄養障害	1　(0.3%)
食欲減退	1　(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1　(0.3%)
関節痛	1　(0.3%)
神経系障害	6　(1.8%)
浮動性めまい	1　(0.3%)
頭痛	3　(0.9%)
錯感覚	1　(0.3%)
痙攣発作	1　(0.3%)
腎および尿路障害	3　(0.9%)
血尿	1　(0.3%)
膀胱出血	1　(0.3%)
尿閉	1　(0.3%)
生殖系および乳房障害	23　(7.0%)
月経困難症	1　(0.3%)
月経過多	20　(6.1%)
不正子宮出血	1　(0.3%)
腟出血	2　(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21　(6.4%)
鼻出血	20　(6.1%)
肺出血	1　(0.3%)
皮膚および皮下組織障害	10　(3.0%)
脱毛症	4　(1.2%)
円形脱毛症	1　(0.3%)
アレルギー性皮膚炎	1　(0.3%)
発疹	2　(0.6%)
皮膚出血	2　(0.6%)
血管障害	1　(0.3%)
出血	1　(0.3%)

表 1.8.1.3-2　成人 DVT/PE、SPAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験[a]、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[a]において報告された副作用（N=12,286、発現頻度 0.10%以上）

副作用[b]	発現例数	発現頻度（%）
全体	3699	30.1
鼻出血	892	7.3
歯肉出血	325	2.6
血尿	292	2.4
血腫	185	1.5
挫傷	183	1.5
直腸出血	155	1.3
喀血	151	1.2
貧血	136	1.1
斑状出血	130	1.1
結膜出血	129	1.0
月経過多	124	1.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	112	0.9
頭痛	100	0.8
胃腸出血	91	0.7
痔出血　〔肛門出血〕	75	0.6
腟出血　〔性器出血〕	66	0.5
メレナ	65	0.5
創傷出血	63	0.5
発疹	63	0.5
そう痒症〔そう痒〕	62	0.5
皮下出血	62	0.5
皮下血腫	57	0.5
下痢	56	0.5
悪心	55	0.4
口腔内出血	52	0.4
上部消化管出血	45	0.4
血便排泄〔血便〕	44	0.4
浮動性めまい	43	0.3
出血[c]	43	0.3
処置後出血	42	0.3
疲労	41	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	0.3
尿中血陽性	33	0.3
眼出血	30	0.2
脱毛症〔脱毛〕	30	0.2
肝機能検査値上昇[d]〔肝機能障害〕	27	0.2
国際標準比増加〔INR 増加〕	27	0.2
下部消化管出血	26	0.2
不正子宮出血〔性器出血〕	26	0.2
ヘモグロビン減少	25	0.2
便秘	24	0.2
上腹部痛	24	0.2
皮膚裂傷	24	0.2
皮膚出血〔皮下出血〕	24	0.2
消化不良	23	0.2
四肢痛	22	0.2
嘔吐	20	0.2
末梢性浮腫	20	0.2
血中ビリルビン増加〔血中ビリルビン上昇〕	20	0.2
出血性関節症〔関節内出血〕	20	0.2
肝機能異常[d]〔肝機能障害〕	19	0.2
鉄欠乏性貧血	18	0.1
腹痛	18	0.1
便潜血陽性〔便潜血〕	18	0.1
食欲減退	18	0.1
出血性胃潰瘍	17	0.1
関節痛	17	0.1
呼吸困難	16	0.1
口内乾燥	15	0.1
吐血	15	0.1
胸痛	15	0.1
不眠症〔不眠〕	15	0.1
咳嗽	15	0.1
点状出血〔皮下出血〕	15	0.1
胃食道逆流性疾患	14	0.1
腹部不快感〔腹痛〕	14	0.1
肛門出血	14	0.1
無力症	14	0.1
肝酵素上昇[d]〔肝機能障害〕	14	0.1
肝機能検査異常[d]〔肝機能障害〕	14	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	14	0.1
アレルギー性皮膚炎	14	0.1
胃炎	13	0.1
錯感覚	13	0.1

a)　統合データに含めた試験：試験 12620、試験 11630、試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568、試験 15960 及び試験 14372
b)　副作用名は MedDRA 21.1 の基本語。〔　〕内の表示は添付文書で使用している副作用名。
c)　「重大な副作用」に「出血」を記載し、「その他の副作用」にも出血関連事象を広範に記載しているため、「重大な副作用」の「出血」に包含した。
d)　「重大な副作用」に「肝機能障害・黄疸」を記載し、「その他の副作用」に「ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇」等を記載しているため、「肝機能検査値上昇」、「肝機能検査異常」、「肝機能異常」及び「肝酵素上昇」は、「重大な副作用」の「肝機能障害・黄疸」に包含した。

表 1.8.1.3-3　成人 DVT/PE、SPAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験[a)]、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[a)]、小児 Fontan 手術後の CHD を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[a)]において報告された副作用（発現頻度 0.10%以上）

大分類（SOC）	基本語（PT）MedDRA ver24.0[b)]	例数 N=12362	(%)
全体（何らかの副作用の総発現例数）		3722	(30.1%)
血液およびリンパ系障害		194	(1.6%)
	貧血	136	(1.1%)
	鉄欠乏性貧血	18	(0.1%)
心臓障害		38	(0.3%)
耳および迷路障害		32	(0.3%)
眼障害		217	(1.8%)
	結膜出血	129	(1.0%)
	眼出血	29	(0.2%)
胃腸障害		1140	(9.2%)
	腹部不快感〔腹痛〕	13	(0.1%)
	腹痛	18	(0.1%)
	上腹部痛	24	(0.2%)
	肛門出血	14	(0.1%)
	便秘	24	(0.2%)
	下痢	56	(0.5%)
	口内乾燥	15	(0.1%)
	消化不良	23	(0.2%)
	出血性胃潰瘍	17	(0.1%)
	胃腸出血	91	(0.7%)
	胃食道逆流性疾患	14	(0.1%)
	歯肉出血	325	(2.6%)
	吐血	15	(0.1%)
	血便排泄〔血便〕	44	(0.4%)
	痔出血〔肛門出血〕	75	(0.6%)
	下部消化管出血	26	(0.2%)
	メレナ	65	(0.5%)
	口腔内出血	52	(0.4%)
	悪心	55	(0.4%)
	直腸出血	155	(1.3%)
	上部消化管出血	45	(0.4%)
	嘔吐	20	(0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		159	(1.3%)
	無力症	14	(0.1%)
	胸痛	15	(0.1%)
	疲労	41	(0.3%)
	末梢性浮腫	20	(0.2%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA ver24.0 [b)]	例数 N=12362	(%)
肝胆道系障害		44	(0.4%)
	肝機能異常 [d)]〔肝機能障害〕	19	(0.2%)
感染症および寄生虫症		61	(0.5%)
傷害、中毒および処置合併症		433	(3.5%)
	挫傷	187	(1.5%)
	処置後出血	42	(0.3%)
	皮膚裂傷	24	(0.2%)
	皮下血腫	59	(0.5%)
	創傷出血	63	(0.5%)
臨床検査		367	(3.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	112	(0.9%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35	(0.3%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	14	(0.1%)
	血中ビリルビン増加〔血中ビリルビン上昇〕	21	(0.2%)
	尿中血陽性	13	(0.1%)
	ヘモグロビン減少	25	(0.2%)
	肝酵素上昇 [d)]〔肝機能障害〕	14	(0.1%)
	国際標準比増加〔INR 増加〕	27	(0.2%)
	肝機能検査異常 [d)]〔肝機能障害〕	14	(0.1%)
	肝機能検査値上昇 [d)]〔肝機能障害〕	27	(0.2%)
	便潜血陽性〔便潜血〕	18	(0.1%)
	尿潜血陽性	20	(0.2%)
代謝および栄養障害		45	(0.4%)
	食欲減退	19	(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害		97	(0.8%)
	関節痛	18	(0.1%)
	出血性関節症〔関節内出血〕	20	(0.2%)
	四肢痛	22	(0.2%)
神経系障害		245	(2.0%)
	浮動性めまい	43	(0.3%)
	頭痛	100	(0.8%)
	錯感覚	13	(0.1%)
精神障害		36	(0.3%)
	不眠症〔不眠〕	15	(0.1%)
腎および尿路障害		326	(2.6%)
	血尿	292	(2.4%)
生殖系および乳房障害		246	(2.0%)
	重度月経出血〔月経過多〕	123	(1.0%)
	月経中間期出血〔性器出血〕	26	(0.2%)
	腟出血〔性器出血〕	66	(0.5%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA ver24.0 [b)]	例数 N=12362	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1088	(8.8%)
	咳嗽	16	(0.1%)
	呼吸困難	16	(0.1%)
	鼻出血	895	(7.2%)
	喀血	151	(1.2%)
皮膚および皮下組織障害		475	(3.8%)
	脱毛症〔脱毛〕	30	(0.2%)
	アレルギー性皮膚炎	14	(0.1%)
	斑状出血	134	(1.1%)
	皮下出血	62	(0.5%)
	点状出血〔皮下出血〕	17	(0.1%)
	そう痒症〔そう痒〕	62	(0.5%)
	発疹	67	(0.5%)
	皮膚出血〔皮下出血〕	24	(0.2%)
血管障害		275	(2.2%)
	血腫	188	(1.5%)
	出血	43	(0.3%)

a) 統合データに含めた試験：試験 12620、試験 11630、試験 11702-DVT、試験 11702-PE、試験 14568、試験 15960、試験 14372 及び試験 18226

b) 副作用名は MedDRA 24.0 の基本語。〔 〕内の表示は添付文書で使用している副作用名。

c)「重大な副作用」に「出血」を記載し、「その他の副作用」にも出血関連事象を広範に記載しているため、「重大な副作用」の「出血」に包含した。

d)「重大な副作用」に「肝機能障害・黄疸」を記載し、「その他の副作用」に「ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇」等を記載しているため、「肝機能検査値上昇」、「肝機能検査異常」、「肝機能異常」及び「肝酵素上昇」は、「重大な副作用」の「肝機能障害・黄疸」に包含した。

1.8.1.4　参考文献

1) CDC.gov (www.cdc.gov), Congenital Heart Defects (CHDs), Data and Statistics <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html> (Accessed 2022 Jul 01) (5.4.1)

2) 日本小児循環器学会、2020 年小児期発生心疾患実態調査集計結果報告書 2020 <https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf> (Accessed 2022 Jun 06) (5.4.2)

3) Frescura C et al., Front Pediatr 2014:2:62 (5.4.3)

4) Khairy P et al., Circulation 2007:115:800-812 (5.4.4)

5) O'Leary PW., Progress in Pediatric Cardiology 2002:16:31-38 (5.4.5)

6) Gersony WM., Circulation 2008:117:13-15 (5.4.6)

7) Firdouse M et al., Clin Appl Thromb Hemost 2014:20:484-492 (5.4.8)

8) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014:62:734-764 (5.4.13)

9) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015:63:670-701 (5.4.14)

10) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016:64:665-697 (5.4.15)

11) Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018:66:581-615 (5.4.16)

12) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019:67:377-411 (5.4.17)

13) Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020:68:414-419 (5.4.18)

14) 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) (5.4.19)

15) Monagle P et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1998:115:493-498 (5.4.20)

16) Fyfe DA et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737 (5.4.21)

17) Balling G et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752 (5.4.22)

18) Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651 (5.4.23)

19) McCrindle BW et al., J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353 (5.4.24)

20) Seipelt RG et al., Ann Thorac Surg 2002:74:556-562 (5.4.25)

21) Khairy P, et al., Circulation 2008:117:85-92 (5.4.26)

22) McCrindle BW et al., Circulation 2014:130:1192-1203 (5.4.27)

23) Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452 (5.4.68)

24) 田中裕治、 Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:229-237 (5.4.69)

25) 宇野吉雅ら、日本小児循環器学会雑誌 2010:26:49-53 (5.4.70)

26) 坂本一郎ら、日本小児循環器学会雑誌 2015:31:S1:125 (5.4.71)

27) 坂本貴彦、Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:39-51 (5.4.72)

28) Giglia TM et al., Circulation 2013:128:2622-2703 (5.4.28)

29) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-801S (5.4.29)

30) Rychik J et al., Circulation 2019:140:e234–e284 (5.4.30)

31) 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） (5.4.31)

32) Krasopoulos G et al., BMJ 2008:336:195-198 (5.4.33)

33) Ikeda T et al., Circ J 2010:74:1227-1235 (5.4.34)

34) Tomkiewicz-Pajak L et al., Int J Cardiol 2015:181:19-26 (5.4.35)

35) Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452 (5.4.50)

36) Manlhiot C et al., J Pediatr:2012:161:513-519 (5.4.51)

37) Khary P et al., Circulation 2008:117:85-92 (5.4.73)

38) Ohuchi H et al., Ann Thorac Surg 2011:92:1457–1467 (5.4.74)

39) 市田蕗子ら、成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版） (5.4.75)

40) 大内秀雄ら、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（2022年改訂版） (5.4.76)

41) Sinning C et al., Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:1324-1333 (5.4.77)

42) Yang H et al., Int J Cardiol 2020:299:123-130 (5.4.78)

43) Pujol C et al., Int J Cardiol 2020:300:127-131 (5.4.79)

44) Emamaulle J et al., Circulation 2020:142:591-604 (5.4.53)

45) Gordon-Walker T et al., J Cardiol 2019:74:223-232 (5.4.54)

46) Gheorghiade M et al., J Heart Lung Transplant 2011:30:218-226 (5.4.52)

47) Weitz JI et al., N Engl J Med 2017:376:1211-1222 (5.4.49)

48) Ogiu N et al., Health Phys 1997:72:368-383 (5.4.80)

49) Kuczmarski RJ et al., Vital and Health Stat 11 2002:246:1-190 (5.4.81)

50) Valentin J, Annals of the ICRP 2001:89:1-265 (5.4.82)

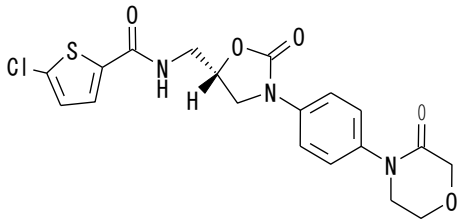
51) 日本ケミファ株式会社、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ10%小児用添付文書2021年8月改訂（第2版） (5.4.83)

52) 杏林製薬株式会社、小児用バクシダール錠50mg添付文書2023年1月改訂（第2版） (5.4.84)

1.9　一般的名称に係る文書

既提出資料概要参照

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ［現行］

化学名・別名	5-クロロ-*N*-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド（別名リバーロキサバン）及びその製剤
構造式	
効能・効果	【イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg、並びにイグザレルト OD 錠 10mg 及び同錠 15mg】 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 【イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、同 103.4mg】 • 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 【イグザレルト錠 2.5mg】 • 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制
用法・用量	【イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg、並びにイグザレルト OD 錠 10mg 及び同錠 15mg】 ＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞ 通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。 ＜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。

<table>
<tr><td></td><td>
【イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、同 103.4mg】
＜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5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="3">1回量
（リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mLに相当）</th><th rowspan="2">1 日
用量</th></tr>
<tr><th>1 日 1 回</th><th>1 日 2 回</th><th>1 日 3 回</th></tr>
<tr><td>2.6kg 以上 3kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.8mg</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td>3kg 以上 4kg 未満</td><td></td><td></td><td>0.9mg</td><td>2.7mg</td></tr>
<tr><td>4kg 以上 5kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.4mg</td><td>4.2mg</td></tr>
<tr><td>5kg 以上 7kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.6mg</td><td>4.8mg</td></tr>
<tr><td>7kg 以上 8kg 未満</td><td></td><td></td><td>1.8mg</td><td>5.4mg</td></tr>
<tr><td>8kg 以上 9kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.4mg</td><td>7.2mg</td></tr>
<tr><td>9kg 以上 10kg 未満</td><td></td><td></td><td>2.8mg</td><td>8.4mg</td></tr>
<tr><td>10kg 以上 12kg 未満</td><td></td><td></td><td>3.0mg</td><td>9.0mg</td></tr>
<tr><td>12kg 以上 30kg 未満</td><td></td><td>5mg</td><td></td><td>10mg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>15mg</td><td></td><td></td><td>15mg</td></tr>
</table>

【イグザレルト錠 2.5mg】
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。
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>
イグザレルト錠 10mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）
イグザレルト錠 15mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）

イグザレルト細粒分包 10 mg（1 包中リバーロキサバン 10mg 含有）
イグザレルト細粒分包 15 mg（1 包中リバーロキサバン 15mg 含有）

イグザレルト OD 錠 10 mg（1 錠中リバーロキサバン 10mg 含有）
イグザレルト OD 錠 15 mg（1 錠中リバーロキサバン 15mg 含有）

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg
（1 瓶中リバーロキサバン 51.7mg 含有）
イグザレルトドライシロップ小児用 103.4 mg
（1 瓶中リバーロキサバン 103.4mg 含有）

イグザレルト錠 2.5mg（1 錠中リバーロキサバン 2.5mg 含有）
</td></tr>
</table>

毒　　性

急性 ；

動物種	性	投与経路	概略の致死量
マウス	雌雄	経口	＞500mg/kg
	雌雄	静脈内	＞25mg/kg
ラット	雌雄	経口	＞500mg/kg
イヌ [a]	雌雄	経口	＞150mg/kg

ポリエチレングリコール（PEG）6000 溶融共沈体として投与
a: 4 及び 13 週間反復投与試験結果より考察

亜急性 ；

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
マウス	4 週間 [b]	経口	0、12.5、50、200	雄 200 雌 50	雌 200mg/kg/日群でヘマトクリット及びヘモグロビン値減少
	13 週間 [b]	経口	0、50、100、200	雄 100 雌 200	雄 200mg/kg/日群で脾臓辺縁帯細胞密度増加
	13 週間 [c]	経口	0、60、300、1,500	雌雄 1,500	特記所見なし
ラット	4 週間 [b]	経口	0、12.5、50、200	雄 50 雌 200	雄 200mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制
	13 週間 [b]	経口	0、12.5、50、200	雌雄 200	特記所見なし
	13 週間 [c]	経口	0、60、300、1,500	雌雄 1,500	特記所見なし
イヌ	4 週間 [b]	経口	0、15、50、150	雌雄 ＜15	雌雄 15mg/kg/日以上の群で採血及び観血的血圧測定部位での出血
	13 週間 [b]	経口	0、15、50、150	雌雄 50	雌雄 150mg/kg/日群で歯槽、腸管、膣の出血、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン値減少

b: PEG 6000 溶融共沈体として投与
c: 微粉砕剤型として投与

慢性 ；

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	26 週間	経口	0、12.5、50、200	雄 12.5 雌 200	雄 50mg/kg/日以上の群で体重増加抑制
イヌ	52 週間	経口	0、5、15、50	雄 50 雌 5	雌 15mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、雌 50mg/kg/日群で 1/4 頭の死亡

いずれも PEG 6000 溶融共沈体として投与

副　作　用

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］

国内第Ⅲ相試験〔J-ROCKET AF 試験（試験 12620）〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　326/639＝51.0%

副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査異常の種類	例数（発現率）
鼻出血	88 例（13.8%）	尿中血陽性	18 例（2.8%）
皮下出血	50 例（7.8%）	便潜血陽性	9 例（1.4%）
歯肉出血	40 例（6.3%）	便潜血	7 例（1.1%）
血尿	24 例（3.8%）	ｱﾗﾆﾝ･ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	5 例（0.8%）
結膜出血	23 例（3.6%）	血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	3 例（0.5%）
貧血	17 例（2.7%）	ヘモグロビン減少	3 例（0.5%）
	等		等

［静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制］

国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN-DVT 試験（試験 14568）及び J-EINSTEIN-PE 試験（試験 15690）の統合データ〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　30/77＝39.0%

副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査異常の種類	例数（発現率）
皮下出血	8 例（10.4%）	尿中血陽性	2 例（2.6%）
鼻出血	6 例（7.8%）	肝機能検査異常	2 例（2.6%）
血便排泄	4 例（5.2%）		
肝機能異常	2 例（2.6%）		
	等		等

［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］

国際共同第Ⅲ相試験〔VOYAGER(試験 17454)〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）124/3256＝3.8%

副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査	例数（発現率）
貧血	16 例（0.5%）	ヘモグロビン減少	2 例（<0.1%）
発疹	8 例（0.2%）	便潜血陽性	2 例（<0.1%）
下痢	7 例（0.2%）	血圧上昇	1 例（<0.1%）
鼻出血	6 例（0.2%）	凝固時間延長	1 例（<0.1%）
	等	肝酵素減少	1 例（<0.1%）

	小児 ［静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制］ 国際共同第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-Jr（試験 14372）〕における副作用発現率 90/329＝27.4％ 副作用の種類　例数（発現率） 月経過多　20 例（6.1％） 鼻出血　20 例（6.1％） 歯肉出血　10 例（3.0％）　※臨床検査異常については、全ての種類において 1 例（0.3％）の発現にとどまったため記載していない。 挫傷　9 例（2.7％） 皮下血腫　7 例（2.1％） 等
会　　社	バイエル薬品株式会社　製剤：製造販売（輸入）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［追加］：下線部は本申請にて追加された箇所を示す

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	【イグザレルト錠10mg、イグザレルト細粒分包10mg及びイグザレルトOD錠10mg】 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 【イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg、同103.4mg】 • 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 【イグザレルト錠2.5mg】 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 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制
用法・用量	【イグザレルト錠10mg、イグザレルト細粒分包10mg及びイグザレルトOD錠10mg】 ＜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 手術施行後における血栓・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。

【イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg、同103.4mg】

＜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5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。

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

＜Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制＞

通常、2歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を1回量とし、1日2回又は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。

体重	1回量（リバーロキサバン1mgは懸濁液1mLに相当）		1日用量
	1日1回	1日2回	
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	5.0mg
30kg以上50kg未満	7.5mg		7.5mg
50kg以上	10mg		10mg

	【イグザレルト錠2.5mg】 ＜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手術施行後における血栓・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	[Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制] 国際共同第Ⅲ相試験〔UNIVERSE(試験 18226)〕における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）23/76＝30.3% 副作用の種類　例数（発現率） 斑状出血　6 例（7.9%） 鼻出血　3 例（3.9%） 血腫　3 例（3.9%） 点状出血　2 例（2.6%） 皮下血種　2 例（2.6%） ※臨床検査異常については、全ての種類において 1 例（1.3%）の発現にとどまったため記載していない。
会社	

1.12　モジュール 3　添付資料一覧（PDF 形式）

該当資料なし

1.12　モジュール 4　添付資料一覧（PDF 形式）

該当資料なし

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	変更なし	Physiology-Based Prediction of Rivaroxaban Pharmacokinetics in children with congenital heart disease after Fontan procedure	PH-38483	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.2	変更なし	Addendum to M&S report 20096, PH-38483: PBPK Model qualification and extension of the physiology-based pharmacokinetic predictions to post-Fontan patients aged 9 to 18 Years	PH-41912	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.3	変更なし	Population pharmacokinetics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in pediatric patients (0-18 years)	R-12947	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出なし
5.3.3.5.4	変更なし	A Prospective, Open-label, Active-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Efficacy of Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Pediatric Subjects 2 to 8 Years of Age After the Fontan Procedure (UNIVERSE Study)	R-13747	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	変更なし	Population pharmacokinetic modeling of rivaroxaban in children with congenital heart disease after Fontan procedure (UNIVERSE study), to support dosing in post-Fontan patients ≥9 years and ≥30kg	R-13646	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.6	変更なし	Addendum to Study 20096, PH-38483: Extended simulations	PH-41611	-	20[redacted]	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.5.1.1	改訂（0001）	A Prospective, Open-label, Active-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Efficacy of Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Pediatric Subjects 2 to 8 Years of Age after the Fontan Procedure	R-13703 (UNIVERSE)	-	2016.11 - 2020.07	国内及び海外	社内報告書	評価資料	提出あり

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2	変更なし	Japanese subjects data	18226_J_analysis	-	2016.11 - 2020.07	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.3	変更なし	TEAE/ADR, TEAE/ADR by maximum intensity, TEAE/ADR by period, SAE listing for Japan and all population	18226_add1	-	2016.11 - 2020.07	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.4	変更なし	drug-related SAE, anticoagulant	18226_add2	-	2016.11 - 2020.07	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated analysis of rivaroxaban (BAY 59-7939) studies 11354 (RECORD 1), 11356 (RECORD 3) and 11357 (RECORD 2) with regard to efficacy and safety	Record-IA	-	-	海外	-	参考資料	提出なし
5.3.5.4.1	変更なし	RECORD 1 Study: 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 replacement	MRR-00233 (RECORD1)	-	2006.02 - 2007.03	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.2	変更なし	RECORD 2 Study: 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 Replacement	MRR-00234 (RECORD2)	-	2006.02 - 2007.06	海外	社内報告書	参考資料	提出なし

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4.3	変更なし	RECORD 3 Study: REgulation of Coagulation in ORthopedic Surgery to prevent DVT and PE; a controlled, double-blind, randomized study of BAY 59-7939 in the prevention of VTE in subjects undergoing elective total knee replacement	MRR-00218 (RECORD3)	-	2006.02 - 2007.01	海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.4	変更なし	Multicenter, randomized, parallel-group efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin	A51599 (MAGELLAN)	-	2007.12 - 2010.11.24	国内及び海外	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.5	変更なし	Randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, dose-confirmatory bridging study of rivaroxaban (BAY 59-7939) 5 to 10 mg once-daily regimen with a reference drug of enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective total hip replacement	A57175 (J-THR)	-	2010.09 - 2011.08	国内	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.6	変更なし	Randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, dose-confirmatory bridging study of rivaroxaban (BAY 59-7939) 5 to 10 mg once-daily regimen with a reference drug of enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective total knee replacement	A57174 (J-TKR)	-	2010.10 - 2011.06	国内	社内報告書	参考資料	提出なし
5.3.5.4.7	変更なし	Thromboembolis source data_11354	11354_subjectlisting	-	2006.02 - 2007.03	海外	-	参考資料	提出なし

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4.8	変更なし	Thromboembolis source data_11357	11357_subjectlisting	-	2006.02 - 2007.06	海外	-	参考資料	提出なし
5.3.5.4.9	変更なし	Listing of Drug-related AE in RECORD 1,2,3	RECORD_ADR	-	-	海外	-	参考資料	提出なし
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.21.0	PBRER/PSUR	-	20[redacted] - 20[redacted]	国内及び海外	-	-	-
5.4.1	変更なし	Congenital Heart Defects (CHDs), Data and Statistics	CDC.gov (www.cdc.gov), Congenital Heart Defects (CHDs), Data and Statistics <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html> (Accessed 2022 Jul 01)	CDC.gov (www.cdc.gov)	-	-	<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html> (Accessed 2022 Jul 01)	参考資料	-
5.4.2	変更なし	小児期発生心疾患実態調査2020集計結果報告書	日本小児循環器学会、小児期発生心疾患実態調査2020集計結果報告書 <https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf> (Accessed 2022 Jun 06)	日本小児循環器学会	-	-	<https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf> (Accessed 2022 Jun 06)	参考資料	-
5.4.3	変更なし	The new concept of univentricular heart	Frescura C et al., Front Pediatr 2014:2:62	Frescura C	-	-	Front Pediatr 2014:2:62	参考資料	-
5.4.4	変更なし	Univentricular Heart	Khairy P et al., Circulation 2007:115:800-812	Khairy P	-	-	Circulation 2007:115:800-812	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.5	変更なし	Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle	O'Leary PW., Progress in Pediatric Cardiology 2002:16:31-38	O'Leary PW	-	-	Progress in Pediatric Cardiology 2002:16:31-38	参考資料	-
5.4.6	変更なし	Fontan Operation After 3 Decades What We Have Learned	Gersony WM., Circulation 2008:117:13-15	Gersony WM	-	-	Circulation 2008:117:13-15	参考資料	-
5.4.7	変更なし	The Fontan Procedure Contemporary Techniques Have Improved Long-Term Outcomes	d'Udekem Y et al., Circulation 2007:116 (11 Suppl):I157-164	d'Udekem Y	-	-	Circulation 2007:116 (11 Suppl):I157-164	参考資料	-
5.4.8	変更なし	Thrombosis and Thromboembolic Complications in Fontan Patients: A Literature Review	Firdouse M et al., Clin Appl Thromb Hemost 2014:20:484-492	Firdouse M	-	-	Clin Appl Thromb Hemost 2014:20:484-492	参考資料	-
5.4.9	変更なし	Outcome After a "Perfect" Fontan Operation	Fontan F et al., Circulation 1990:81:1520-1536	Fontan F	-	-	Circulation 1990:81:1520-1536	参考資料	-
5.4.10	変更なし	Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era	Mitchell ME et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2006:131:172-180	Mitchell ME	-	-	J Thorac Cardiovasc Surg 2006:131:172-180	参考資料	-
5.4.11	変更なし	Fontan Operation in the Current Era A 15-Year Single Institution Experience	Hirsch JC et al., Ann Surg 2008:248:402-410	Hirsch JC	-	-	Ann Surg 2008:248:402-410	参考資料	-
5.4.12	変更なし	Fontan手術の長期予後と予測因子	岸本英文、Fontan手術の長期予後と予測因子. Annual Review 循環器2010:255-260	岸本英文	-	-	Annual Review 循環器2010:255-260	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.13	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery	Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014:62:734-764	Masuda M	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014:62:734-764	参考資料	-
5.4.14	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery	Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015:63:670-701	Masuda M	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015:63:670-701	参考資料	-
5.4.15	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery	Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016:64:665-697	Masuda M	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016:64:665-697	参考資料	-
5.4.16	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery	Masuda M et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018:66:581-615	Masuda M	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018:66:581-615	参考資料	-
5.4.17	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery	Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019:67:377-411	Shimizu H	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019:67:377-41	参考資料	-
5.4.18	変更なし	Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017 Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery	Shimizu H et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020:68:414-449	Shimizu H	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020:68:414-449	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.19	変更なし	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)	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)	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)	参考資料	-
5.4.20	変更なし	EDITORIAL: THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER FONTAN PROCEDURES-THE ROLE OF PROPHYLACTIC ANTICOAGULATION	Monagle P et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1998:115:493-498	Monagle P	-	-	J Thorac Cardiovasc Surg 1998:115:493-498	参考資料	-
5.4.21	変更なし	Transesophageal Echocardiography Detects Thrombus Formation Not Identified by Transthoracic Echocardiography After the Fontan Operation	Fyfe DA et al., J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737	Fyfe DA	-	-	J Am Coll Cardiol 1991:18:1733-1737	参考資料	-
5.4.22	変更なし	INTRACARDIAC THROMBUS FORMATION AFTER THE FONTAN OPERATION	Balling G et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752	Balling G	-	-	J Thorac Cardiovasc Surg 2000:119:745-752	参考資料	-
5.4.23	変更なし	A Multicenter, Randomized Trial Comparing Heparin/Warfarin and Acetylsalicylic Acid as Primary Thromboprophylaxis for 2 Years After the Fontan Procedure in Children	Monagle P et al., J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651	Monagle P	-	-	J Am Coll Cardiol 2011:58:645-651	参考資料	-
5.4.24	変更なし	Factors Associated With Thrombotic Complications After the Fontan Procedure A Secondary Analysis of a Multicenter, Randomized Trial of Primary Thromboprophylaxis for 2 Years After the Fontan Procedure	McCrindle BW et al., J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353	McCrindle BW	-	-	J Am Coll Cardiol 2013:61:346-353	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.25	変更なし	Thromboembolic Complications After Fontan Procedures: Comparison of Different Therapeutic Approaches	Seipelt RG et al., Ann Thorac Surg 2002:74:556-562	Seipelt RG	-	-	Ann Thorac Surg 2002:74:556-562	参考資料	-
5.4.26	変更なし	Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery	Khairy P et al., Circulation 2008:117:85-92	Khairy P	-	-	Circulation 2008:117:85-92	参考資料	-
5.4.27	変更なし	Challenges and Priorities for Research A Report From the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/National Institutes of Health (NIH) Working Group on Thrombosis in Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease	McCrindle BW et al., Circulation 2014:130:1192-1203	McCrindle BW	-	-	Circulation 2014:130:1192-1203	参考資料	-
5.4.28	変更なし	Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease A Scientific Statement From the American Heart Association	Giglia TM et al., Circulation 2013:128:2622-2703	Giglia TM	-	-	Circulation 2013:128:2622-2703	参考資料	-
5.4.29	変更なし	Antithrombotic Therapy in Neonates and Children Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-801S	Monagle P	-	-	Chest 2012:141:e737S-e801S	参考資料	-
5.4.30	変更なし	Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation A Scientific Statement From the American Heart Association	Rychik J et al., Circulation 2019:140:e234-e284	Rychik J	-	-	Circulation 2019:140:e234-e284	参考資料	-
5.4.31	変更なし	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）	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）	安河内聰	-	-	先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.32	変更なし	Antiplatelet Versus Anticoagulation Therapy After Extracardiac Conduit Fontan: A Systematic Review and Meta-Analysis	Marrone C et al., Pediatr Cardiol 2011:32:32-39	Marrone C	-	-	Pediatr Cardiol 2011:32:32-39	参考資料	-
5.4.33	変更なし	Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis	Krasopoulos G et al., BMJ 2008:336:195-198	Krasopoulos G	-	-	BMJ 2008:336:195-198	参考資料	-
5.4.34	変更なし	Characterization of the Antiplatelet Effect of Aspirin at Enrollment and After 2-Year Follow-up in a Real Clinical Setting in Japan	Ikeda T et al., Circ J 2010:74:1227-1235	Ikeda T	-	-	Circ J 2010:74:1227-1235	参考資料	-
5.4.35	変更なし	Aspirin resistance in adult patients after Fontan surgery	Tomkiewicz-Pajak L et al., Int J Cardiol 2015:181:19-26	Tomkiewicz-Pajak L	-	-	Int J Cardiol 2015:181:19-26	参考資料	-
5.4.36	変更なし	Fontan術後,血栓症に関する長期遠隔期成績	小暮智仁ら、Fontan術後,血栓症に関する長期遠隔期成績 日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-217	小暮智仁	-	-	日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-217	参考資料	-
5.4.37	変更なし	Fontan術後遠隔期の塞栓性合併症と出血性合併症に関する検討	坂本一郎ら、Fontan術後遠隔期の塞栓性合併症と出血性合併症に関する検討. 日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-125	坂本一郎	-	-	日本小児循環器学会雑誌 2015:31:s1-125	参考資料	-
5.4.38	変更なし	Fontan手術後患者に関する国内データベース調査	社内資料：Fontan手術後患者に関する国内データベース調査	バイエル薬品株式会社	-	-	社内資料	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.39	変更なし	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	参考資料	-
5.4.40	変更なし	Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness	Spyropoulos AC et al., N Engl J Med 2018:379:1118-1127	Spyropoulos AC	-	-	N Engl J Med 2018:379:1118-1127	参考資料	-
5.4.41	変更なし	Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients	Spyropoulos AC et al., J Am Coll Cardiol 2020:75:3140-3147	Spyropoulos AC	-	-	J Am Coll Cardiol 2020:75:3140-3147	参考資料	-
5.4.42	変更なし	Maturation of the Hemostatic System During Childhood	Andrew M et al., Blood 1992:80:1998-2005	Andrew M	-	-	Blood 1992:80:1998-2005	参考資料	-
5.4.43	変更なし	Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation	Nacoti M et al., World Journal of Gastroenterology 2016:22:2005-2023	Nacoti M	-	-	World Journal of Gastroenterology 2016:22:2005-2023	参考資料	-
5.4.44	変更なし	Developmental hemostasis and ventricular assist devices: A troubledrelationship	Massicotte PM et al., Progress in Pediatric Cardiology 2017:47:14-20	Massicotte PM	-	-	Progress in Pediatric Cardiology 2017:47:14-20	参考資料	-
5.4.45	変更なし	Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement	Eriksson BI et al., Thromb Res 2007:120:685-693	Eriksson BI	-	-	Thromb Res 2007:120:685-693	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.46	変更なし	Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement	Eriksson BI et al., J Thromb Haemost 2006:4:121-128	Eriksson BI	-	-	J Thromb Haemost 2006:4:121-128	参考資料	-
5.4.47	変更なし	BAY 59-7939: an oral, direct Factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study	Turpie AGG et al., J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486	Turpie AGG	-	-	J Thromb Haemost 2005:3:2479-2486	参考資料	-
5.4.48	変更なし	A Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement	Eriksson BI et al., Circulation 2006:114:2374-2381	Eriksson BI	-	-	Circulation 2006:114:2374-2381	参考資料	-
5.4.49	変更なし	Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism	Weitz JI et al., N Engl J Med 2017:376:1211-1222	Weitz JI	-	-	N Engl J Med 2017:376:1211-1222	参考資料	-
5.4.50	変更なし	Center Variation in Patient Age and Weight at Fontan Operation and Impact on Postoperative Outcomes	Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452	Wallace MC	-	-	Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452	参考資料	-
5.4.51	変更なし	Thrombotic Complications and Thromboprophylaxis Across All Three Stages of Single Ventricle Heart Palliation	Manlhiot C et al., J Pediatr 2012:161:513-519	Manlhiot C	-	-	J Pediatr 2012:161:513-519	参考資料	-
5.4.52	変更なし	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban and its effect on biomarkers of hypercoagulability in patients with chronic heart failure	Gheorghiade M et al., J Heart Lung Transplant 2011:30:218-226	Gheorghiade M	-	-	J Heart Lung Transplant 2011:30:218-226	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.53	変更なし	Fontan Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations	Emamaullee J et al., Circulation 2020:142:591-604	Emamaullee J	-	-	Circulation 2020:142:591-604	参考資料	-
5.4.54	変更なし	Fontan-associated liver disease: A review	Gordon-Walker TT et al., J Cardiol 2019:74:223-232	Gordon-Walker TT	-	-	J Cardiol 2019:74:223-232	参考資料	-
5.4.55	変更なし	Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty	Turpie AGG et al., Thromb Haemost 2011:105:444-453	Turpie AGG	-	-	Thromb Haemost 2011:105:444-453	参考資料	-
5.4.56	変更なし	The Precarious State of the Liver After a Fontan Operation: Summary of a Multidisciplinary Symposium	Rychik J et al., Pediatr Cardiol 2012:33:1001-1012	Rychik J	-	-	Pediatr Cardiol 2012:33:1001-1012	参考資料	-
5.4.57	変更なし	Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas	Monagle P et al., Blood Rev 2010:24:63-68	Monagle P	-	-	Blood Rev 2010:24:63-68	参考資料	-
5.4.58	変更なし	The in-vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in neonates	Attard C et al., Blood Coagul Fibrinolysis 2014:25:237-240	Attard C	-	-	Blood Coagul Fibrinolysis 2014:25:237-240	参考資料	-
5.4.59	変更なし	The in vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in children	Attard C et al., Thromb Res 2012:130:804-807	Attard C	-	-	Thromb Res 2012:130:804-807	参考資料	-
5.4.60	変更なし	アスピリン腸溶錠 添付文書、2022年5月改訂	バイエル薬品株式会社、アスピリン腸溶錠 添付文書、2022年5月改訂	バイエル薬品株式会社	-	-	アスピリン腸溶錠 添付文書、2022年5月改訂	参考資料	-
5.4.61	変更なし	Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial	Turpie AGG et al., Lancet 2009:373:1673-1680	Turpie AGG	-	-	Lancet 2009:373:1673-1680	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.62	変更なし	Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement	Eriksson BI et al., J Bone Joint Surg Br 2009:91-B:636-644	Eriksson BI	-	-	J Bone Joint Surg Br 2009:91-B:636-644	参考資料	-
5.4.63	変更なし	Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin	Fuji T et al., J Orthop Sci 2008:13:442-451	Fuji T	-	-	J Orthop Sci 2008:13:442-451	参考資料	-
5.4.64	変更なし	Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients	Fuji T et al., Int Orthop 2008:32:443-451	Fuji T	-	-	Int Orthop 2008:32:443-451	参考資料	-
5.4.65	変更なし	A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty	Fuji T et al., J Thromb Haemost 2010:8:2458-2468	Fuji T	-	-	J Thromb Haemost 2010:8:2458-2468	参考資料	-
5.4.66	変更なし	Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer	Khorana AA et al., N Engl J Med 2019:380:720-728	Khorana AA	-	-	N Engl J Med 2019:380:720-728	参考資料	-
5.4.67	変更なし	Development and Evaluation of a Generic Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Children	Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034	Edginton AN	-	-	Clin Pharmacokinet 2006:45:1013-1034	参考資料	-
5.4.68	変更なし	Center variation in patient age and weight at Fontan operation and impact on postoperative outcomes	Wallace MC et al., Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452	Wallace MC	-	-	Ann Thorac Surg 2011:91:1445-1452	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.69	変更なし	抗凝固，抗血小板療法中に梗塞，出血のイベントを起こしたフォンタン術後患者の検討	田中裕治、 Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:229-237	田中裕治	－	－	Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:229-237	参考資料	－
5.4.70	変更なし	ECC- Fontan術後の凝固・線溶系機能の経時的変化と抗凝固療法緩和についての検討	宇野吉雅ら、日本小児循環器学会雑誌 2010:26:49-53	宇野吉雅	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2010:26:49-53	参考資料	－
5.4.71	変更なし	Fontan術後遠隔期の塞栓性合併症と出血性合併症に関する検討	坂本一郎ら、日本小児循環器学会雑誌 2015:31:S1:125	坂本一郎	－	－	日本小児循環器学会雑誌 2015:31:S1:125	参考資料	－
5.4.72	変更なし	代表的な手術法　その工夫と問題点	坂本貴彦、Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:39-51	坂本貴彦	－	－	Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2015:31:39-51	参考資料	－
5.4.73	変更なし	Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery	Khary P et al., Circulation 2008:117:85-92	Khary P	－	－	Circulation 2008:117:85-92	参考資料	－
5.4.74	変更なし	Impact of the Evolution of the Fontan Operation on Early and Late Mortality: A Single-Center Experience of 405 Patients Over 3 Decades	Ohuchi H et al., Ann Thorac Surg 2011:92:1457-1467	Ohuchi H	－	－	Ann Thorac Surg 2011:92:1457-1467	参考資料	－
5.4.75	変更なし	成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）	市田蕗子ら、成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）	市田蕗子	－	－	成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）	参考資料	－
5.4.76	変更なし	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（2022年改訂版）	大内秀雄ら、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（2022年改訂版）	大内秀雄	－	－	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（2022年改訂版）	参考資料	－

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.77	変更なし	Anticoagulation management in adult patients with congenital heart disease: a narrative review	Sinning C et al., Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:1324-1333	Sinning C	-	-	Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:1324-1333	参考資料	-
5.4.78	変更なし	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study	Yang H et al., Int J Cardiol 2020:299:123-130	Yang H	-	-	Int J Cardiol 2020:299:123-130	参考資料	-
5.4.79	変更なし	Direct oral anticoagulants in adults with congenital heart disease - a single centre study	Pujol C et al., Int J Cardiol 2020:300:127-131	Pujol C	-	-	Int J Cardiol 2020:300:127-131	参考資料	-
5.4.80	変更なし	A statistical analysis of the internal organ weights of normal Japanese people	Ogiu N et al., Health Phys 1997:72:368-383	Ogiu N	-	-	Health Phys 1997:72:368-383	参考資料	-
5.4.81	変更なし	2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development	Kuczmarski RJ et al., Vital Health Stat 11 2002:246:1-190	Kuczmarski RJ	-	-	Vital Health Stat 11 2002:246:1-190	参考資料	-
5.4.82	新規追加	Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection : Reference Values	Valentin J et al., Annals of the ICRP 2001:89:1-265	Valentin J	-	-	Annals of the ICRP 2001:89:1-265	参考資料	-
5.4.83	新規追加	クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ10%小児用 添付文書 2021年8月改訂（第2版）	日本ケミファ株式会社、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ10%小児用 添付文書 2021年8月改訂（第2版）	日本ケミファ株式会社	-	-	クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ10%小児用 添付文書 2021年8月改訂（第2版）	参考資料	-
5.4.84	新規追加	小児用バクシダール錠50mg 添付文書 2023年1月改訂（第2版）	杏林製薬株式会社、小児用バクシダール錠50mg 添付文書 2023年1月改訂（第2版）	杏林製薬株式会社	-	-	小児用バクシダール錠50mg 添付文書 2023年1月改訂（第2版）	参考資料	-