

** 2016年4月改訂(第6版)
* 2015年9月改訂

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品^注

選択的 direct作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト錠10mg
イグザレルト錠15mg

(リバーロキサバン錠)

日本標準商品分類番号 873339	
承認番号	10mg 22400AMX00042
	15mg 22400AMX00041
薬価収載	10mg 2012年4月
	15mg 2012年4月
販売開始	10mg 2012年4月
	15mg 2012年4月
* 効能追加	10mg 2015年9月
	15mg 2015年9月
国際誕生	2008年9月



Xarelto® Tablets 10mg / Xarelto® Tablets 15mg

D9

■ 警告

[全効能共通]

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

* [深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制]

- (1) 深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間の15mg 1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增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。
- (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。深部静脈血栓症又は肺血栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

[全効能共通]

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 出血している患者(頭蓋内出血、消化管出血等の臨牀的に重大な出血) [出血を助長するおそれがある.]
- (3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が增大するおそれがある.]
- (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[出血の危険性が增大するおそれがある.]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
- ** (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、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ネルフィナビル)、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者〔相互作用〕,〔薬物動態〕の項参照]
- (7) コビシタットを含有する製剤を投与中の患者〔相互作用〕の項参照]

- * (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〔相互作用〕,〔薬物動態〕の項参照]
- (9) 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剝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]
腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)の患者[使用経験がない.]
- * [深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制]
重度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者[使用経験がない.]

■ 組成・性状

販売名	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
成分・含量	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
添加物	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	
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	赤色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)		
直径(mm)	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5

■ 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
- * ● 深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制
- * 効能・効果に関連する使用上の注意
[深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制]
(1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血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。
(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。

■ 用法・用量

●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

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。

*●深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

通常、成人には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。

用法・用量に関連する使用上の注意

[非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制]

(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。〔「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照〕

(2)クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10mgを1日1回投与する。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

* [深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]

(1)特に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。

(2)本剤の投与期間については、症例ごとの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。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

* (1)出血リスクが高い患者

止血障害、凝固障害、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、血管性網膜症、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等[出血の危険性が増大する.]

* (2)腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス49mL/min以下) [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ので、本剤投与の適否を慎重に検討すること。〔「禁忌」, 「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「薬物動態」の項参照]

(3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(4)低体重の患者[低体重の患者では出血の危険性が増大することがある.]

2. 重要な基本的注意

(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。投与にあたっては、臨床症状を注意深く観察し、出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)本剤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。

* (1)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において、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。

* (2)深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において、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し、切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。

(3)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。

(4)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。

(5)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。

(3)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。

(4)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。

(5)患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、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。

* (6)アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。〔「相互作用」の項参照〕

(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。〔「重大な副作用」の項参照〕

(8)潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、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)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。なお、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、1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。

3. 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-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 レイアタツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル ブリジスタ ブリジスタ イーブ ホスアンブレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	これら薬剤との併用により、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。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
** オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス		
コビスタットを含有する製剤 スタリビルド	コビスタットを含有する製剤との併用により、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)	これら薬剤との併用により、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。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。

(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	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	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 クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、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。
* サリチル酸誘導体 アスピリン等		
* 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		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプララーゼ等)	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤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	これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血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。〔「薬物動態」の項参照〕	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	これら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、並びに深部静脈血栓症又は肺血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。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白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	リファンピシンとの併用により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。〔「薬物動態」の項参照〕	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖蛋白を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン 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	併用により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。

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

国内データ：国内第Ⅲ相試験において、本剤15mg(クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg)が1日1回投与された639例中326例(51.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血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%)、咯血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。(承認時)

外国データ：国外第Ⅲ相試験において、本剤20mg(クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には15mg)が1日1回投与された7,111例中2,096例(29.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血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。(承認時)

*深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

国内データ：国内第Ⅲ相試験において、本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された深部静脈血栓症(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回投与された肺塞栓症(PE)患者30例中15例(50.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。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。(効能追加承認時)

外国データ：国外第Ⅲ相試験において、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1,718例及びPE患者2,412例に副作用(臨床検査値異常を含む)がそれぞれ401例(23.3%)及び776例(32.2%)に認められた。合計4,130例中1,177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%)、咯血75例(1.8%)、直腸出血66例(1.6%)、血腫60例(1.5%)、頭痛56例(1.4%)、腔出血44例(1.1%)等であった。(効能追加承認時)

(1)重大な副作用^(注1)

*1)出血：頭蓋内出血(0.09%)、脳出血(0.08%)、出血性卒中(0.07%)、眼出血(0.25%)、網膜出血(0.08%)、直腸出血(1.31%)、胃腸出血(0.78%)、メレナ(0.54%)、上部消化管出血(0.38%)、下部消化管出血(0.23%)、出血性胃潰瘍(0.14%)、関節内出血(0.17%)、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。本剤投与中は観察を十分

に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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。

2)肝機能障害・黄疸：ALT(GPT)上昇、AST(GOT)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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)間質性肺疾患(頻度不明)：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照]

**4)血小板減少(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用^(注1)

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注2)
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		頰脈、低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血、咯血	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(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中ビリルビン上昇、ALP上昇	γ-GTP上昇、直接ビリルビン上昇	LDH上昇

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}
腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血, 腎クリアチニン・クレアチニン減少, 血中クレアチニン上昇, 腎機能障害, BUN上昇	
* 生殖器		性器出血, 月経過多 ^{注3)}		
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, 痒疹, アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹(全身性痒疹症等), 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, 硬膜下血腫	限局性浮腫, 倦怠感, 創部分泌, 発熱	

*注1) 頻度は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2試験, 及びDVT又はPE患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験4試験の成績を合算している。

*注2) 主に, 非弁膜症性心房細動, DVT又はPE患者以外の患者(下肢整形外科大手術施行後の患者等)を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明

*注3) DVT又はPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の55歳未満の女性における頻度は12.4%(100例/804例)であった。

*5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 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) 授乳中の女性に投与することを避け, やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている⁴⁾。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候と症状: 本剤を過量投与した場合, 出血性合併症が生じるおそれがある。

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

(1) 適宜, 次回の投与を延期するか, 投与を中止すること。本剤の消失半減期は5～13時間である。[「薬物動態」の項参照]

(2) 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。

(3) 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。

蛋白結合率が高いので, 血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

9. 適用上の注意

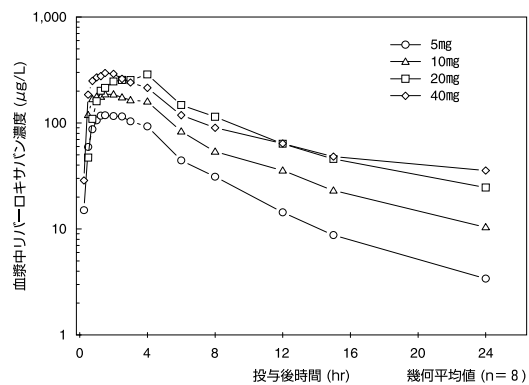
薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

*■ 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人若年健康成人男子32例に本剤5, 10, 20及び40mg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。本剤の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。



投与量	AUC (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax* (h)	t _{1/2} (h)
5 mg	815.5 (13.2)	141.3 (14.5)	1.4 (0.5~2.5)	5.7 (19.8)
10mg	1,564 (24.5)	226.9 (18.7)	1.4 (0.5~4.0)	7.1 (35.3)
20mg	2,777 (26.9)	341.7 (29.6)	3.3 (0.5~4.0)	8.9 (50.1)
40mg	3,051 (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

(2) 反復投与

日本人高齢男女36例に, 本剤10, 15及び20mg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。

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	1,443 (21.0)	232.6 (18.7)	3.0 (1.0~4.0)	5.7 (18.2)
	7日目	1,533 (14.9)	246.9 (10.6)	3.0 (1.5~4.0)	7.7 (41.2)
15mg	1日目	2,080 (26.7)	347.6 (23.0)	4.0 (1.0~4.0)	6.3 (35.1)
	7日目	2,243 (21.1)	330.6 (20.8)	3.5 (0.5~4.0)	8.7 (26.9)
20mg	1日目	2,419 (24.6)	391.2 (21.2)	2.5 (2.0~4.0)	6.1 (20.8)
	7日目	2,839 (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DVT患者及び症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を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⁵⁾。

用法・用量	AUC _{0-24h} [*] ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	Cmax,ss [*] ($\mu\text{g/L}$)
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

2. 吸収・分布・代謝・排泄

本剤 5 mg及び20mgを空腹時に経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは112%及び66%であった。本剤20mgを食後に投与した際のAUCは空腹時投与した際と比較し39%増加した。本剤を静脈内投与した際の分布容積(V_{ss})は約50L、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¹⁴Cリバーロキサパン10mgを単回経口投与した際、投与量の約2/3は不活性化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(外国人における成績)。

日本人若年健康成人男子11例に、本剤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t_{max}の遅延が認められたが、AUC、C_{max}に影響は認められなかった。

本剤は主に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、本剤が輸送蛋白であるP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であることが示されている。

3. 蛋白結合

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は約92~95%であった。主にアルブミンに結合する。

4. 腎障害患者における薬物動態(外国人における成績)

軽度(クレアチニンクリアランス(CL_{Cr})：50~79mL/min)、中等度(CL_{Cr}：30~49mL/min)及び重度(CL_{Cr}：15~29mL/min)の腎障害のある患者各8例に本剤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。CL_{Cr}が15mL/min未満の患者における検討は実施していない。

5. 肝障害患者における薬物動態(外国人における成績)

軽度の肝障害のある肝硬変患者(Child-Pugh分類A 8例)では、本剤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。

6. 薬物相互作用試験

(1)リトナビル(外国人における成績)

健康成人男子12例にリトナビル600mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは2.5倍、C_{max}は1.6倍上昇し抗凝固作用が増強された。

(2)ケトコナゾール・フルコナゾール(外国人における成績)

健康成人男子20例にケトコナゾール400mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは2.6倍、C_{max}は1.7倍上昇し抗凝固作用が増強された。

健康成人男子13例にフルコナゾール400mgと本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.4倍、C_{max}は1.3倍上昇した。

(3)クラリスロマイシン・エリスロマイシン(外国人における成績)

健康成人男子15例にクラリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.5倍、C_{max}は1.4倍上昇した。健康成人男子15例にエリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUC及びC_{max}ともに1.3倍に上昇した。

(4)リファンピシン(外国人における成績)

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)と本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した。

(5)エノキサパリン(外国人における成績)

健康成人男子10例にエノキサパリン4,000IUと本剤10mgを併用投与した際、本剤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。

(6)アスピリン(外国人における成績)

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と本剤15mgを併用投与した際、本剤の薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった。

(7)クロピドグレル(外国人における成績)

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と本剤15mgを併用投与した際、本剤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。

(8)ナプロキセン(外国人における成績)

健康成人男子11例にナプロキセン500mg 1日1回反復投与時に本剤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。

(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、本剤15mg 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のピーク値は本剤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。本剤投与開始後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。

このほか、ミダゾラム、ジゴキシシン及びアトルバスタチンと本剤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、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(本剤の承認用法・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15mg 1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、10mg 1日1回投与である。「深部静脈血栓症及び肺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15mg 1日2回投与、その後は15mg 1日1回投与である。)

■ 臨床成績

*1. 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

(1)国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(J-ROCKET AF試験)⁶⁾

非弁膜症性心房細動患者1,278例(安全性解析対象例数)に対して本剤15mg(CL_{Cr}：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	リバーロキサパン (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)

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)
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)

注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

注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

注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).

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 ^{注1)}	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)

注) 「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

(2) 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験(ROCKET AF試験)⁷⁾

非弁膜症性心房細動患者14,236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6,958例中188例, ワルファリン群7,004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=7,061) n (/100患者年)	ワルファリン (N=7,082) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目 ^{注1)}	189(1.70)	243(2.15)	0.79 (0.65~0.95)
有効性副次的評価項目1 ^{注2)}	346(3.11)	410(3.63)	0.86 (0.74~0.99)
有効性副次的評価項目2 ^{注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)

注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

注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

注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。

エンドポイント	リバーロキサパン (N=7,111) n (/100患者年)	ワルファリン (N=7,125) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目 ^{注1)}	1,475 (14.91)	1,449 (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	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96~1.13)

(安全性解析対象集団、治験薬投与下)
注)「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
(本剤の承認用法・用量は15mg 1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、10mg 1日1回投与である。)

*2. 深部静脈血栓症及び肺血栓症の治療及び再発抑制

(1) 国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 (J-EINSTEIN-DVT及びPE試験)^{8,9)}

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15mg 1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^{注1)}。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。

注)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。

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサパン		対照薬 ^{注1)} N=12 n (%)	対照薬 ^{注1)} N=7 n (%)
	10mg BID→ 15mg QD (N=22) n (%)	15mg BID→ 15mg QD (N=25) n (%)		
安全性主要評価項目 ^{注2)}	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
重大な出血	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)	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)

注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

注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

(2) 国外第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 (EINSTEIN-DVT及びPE試験)^{10,11)}

症候性の急性DVT患者3,429例及び急性PE患者4,817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^{注1)}。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。

注)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1,731例中1,264例及び対照薬群の1,718例中1,213例で、急性PE患者では、本剤群の2,419例中2,237例、対照薬群2,413例中2,223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	
	リバーロキサパン (N=1,731) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=1,718) n (%)	リバーロキサパン (N=2,419) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=2,413) n (%)
有効性主要評価項目 ^{注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) ^{注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)

注1)最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1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

注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)

注3)致死性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)。

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサパン (N=1,718) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=1,711) n (%)	リバーロキサパン (N=2,412) n (%)	対照薬 ^{注1)} (N=2,405) n (%)
安全性主要評価項目 ^{注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)

注1)最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1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

注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

(本剤の承認用法・用量は、深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は15mg 1日2回、その後は15mg 1日1回である。)

■ 薬効薬理

1. 作用機序¹²⁾

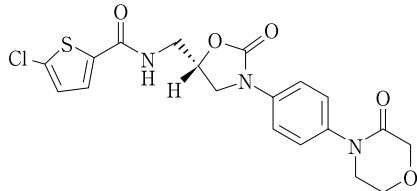
本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない。

2. 抗血栓効果¹²⁻¹⁴⁾

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。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リバーロキサバン(Rivaroxaban)JAN
(rivaroxaban)INN

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

分子式：C₁₉H₁₈ClN₅O₅S

分子量：435.88

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。本品は、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

* ■ 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。

■ 包装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×50)

バラ包装 500錠

15mg PTP包装 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×50)

バラ包装 500錠

■ 主要文献

- 1)Steinke, W.: バイエル薬品社内資料[妊娠ラットにおける胎盤通過性] (2007)
- 2)Langewische, FW. et al.: バイエル薬品社内資料[ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2004)
- 3)Langewische, FW. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2006)
- 4)Schwarz, TH. et al.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁中分泌] (2004)
- *5)Ploeger, B. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2014)
- 6)Berkowitz, S. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2011)
- 7)Nessel, C. et al.: バイエル薬品社内資料[非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験] (2010)
- *8)Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2014)

- *9)Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2014)
- *10)Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料[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] (2010)
- *11)Lensing, A. et al.: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験] (2012)
- 12)Perzborn, E. et al.: J. Thromb. Haemost. 3, 514 (2005)
- 13)Biemond, BJ. et al.: Thromb. Haemost. 97, 471 (2007)
- 14)Perzborn, E. et al.: バイエル薬品社内資料[マウスにおける血栓塞栓死予防試験] (2005)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

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