2026年10月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号
873339

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

処方箋医薬品[注)]

リバーロキサバン錠

リバーロキサバン錠10mg「バイエル」

リバーロキサバン錠15mg「バイエル」

RIVAROXABAN TABLETS「Bayer」

リバーロキサバン口腔内崩壊錠

リバーロキサバンOD錠10mg「バイエル」

リバーロキサバンOD錠15mg「バイエル」

RIVAROXABAN OD TABLETS「Bayer」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、口腔内崩壊錠（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)]　注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リバーロキサバン錠10mg「バイエル」：1錠中リバーロキサバン10mg リバーロキサバン錠15mg「バイエル」：1錠中リバーロキサバン15mg リバーロキサバンOD錠10mg「バイエル」：1錠中リバーロキサバン10mg リバーロキサバンOD錠15mg「バイエル」：1錠中リバーロキサバン15mg
一般名	和名：リバーロキサバン（JAN） 洋名：Rivaroxaban（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	下表参照
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイエル ライフサイエンス株式会社 販　売　元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リバーロキサバン錠10mg「バイエル」	2022年2月15日	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバン錠15mg「バイエル」	2022年2月15日	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバンOD錠10mg「バイエル」	2022年2月15日	2024年12月6日	2024年12月6日
リバーロキサバンOD錠15mg「バイエル」	2022年2月15日	2024年12月6日	2024年12月6日

本IFは2026年10月改訂（第6版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5 . 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ. 製剤に関する項目 5
1. 剤　形 5
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力　価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 59
2. 薬理作用 59

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 67
1. 血中濃度の推移 67
2. 薬物速度論的パラメータ 74
3. 母集団（ポピュレーション）解析 74
4. 吸　収 75
5. 分　布 76
6. 代　謝 77
7. 排　泄 77
8. トランスポーターに関する情報 78
9. 透析等による除去率 78
10. 特定の背景を有する患者 78
11. その他 81

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 82
1. 警告内容とその理由 82
2. 禁忌内容とその理由 83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 84
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 84
5. 重要な基本的注意とその理由 84
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 87
7. 相互作用 91
8. 副作用 93
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 102
10. 過量投与 102
11. 適用上の注意 103
12. その他の注意 103

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 104
1. 薬理試験 104
2. 毒性試験 105

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 108
1. 規制区分 108
2. 有効期間 108
3. 包装状態での貯法 108
4. 取扱い上の注意 108
5. 患者向け資材 108
6. 同一成分・同効薬 108
7. 国際誕生年月日 108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 108
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 109
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 109
11. 再審査期間 109
12. 投薬期間制限に関する情報 109
13. 各種コード 109
14. 保険給付上の注意 109

ⅩⅠ. 文　　献 110
1. 引用文献 110
2. その他の参考文献 113

ⅩⅡ. 参考資料 114
1. 主な外国での発売状況 114
2. 海外における臨床支援情報 114

ⅩⅢ. 備　　考 115
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 115
2. その他の関連資料 118

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
^{14}C	carbon-14	炭素 14
ACTS	Anti-Clot Treatment Scale	抗凝固療法満足度スケール
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
Ae_{ur}	urinary excretion rate	尿中排泄率
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APS	antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARN	anticoagulant-related nephropathy	抗凝固薬関連腎症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}24,ss}$	AUC from time zero to 24 hours at steady state	定常状態における投与 0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_t	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC
AV	arteriovenous	動静脈
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	biological equivalence	生物学的同等性
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCUS	complete compression ultrasound	完全圧迫超音波検査
CL	clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度（最高濃度）
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
C_{trough}	observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	Ctrough at steady state	定常状態における C_{trough}
CV%	coefficient of variation	変動係数%
CVST	cerebral venous sinus thrombosis	脳静脈洞血栓症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CYP2J2	cytochrome P450 2J2	チトクローム P450 2J2
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	チトクローム P450 3A4
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
ED_{50}	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ETP	endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能
FACS	fluorescence activated cell sorting	蛍光活性化細胞選別

略語	英語（省略なし）	日本語
FXa	factor Xa	血液凝固第 Xa 因子
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
INR	international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
ITT	intention-to-treat	治療企図
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	医薬品一般的名称（日本）
Ki	inhibition constant	阻害定数
k_{off}	dissociation rate constant	解離速度定数
k_{on}	association rate constant	結合速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
OR	odds ratio	オッズ比
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
PE	pulmonary embolism	肺（血栓）塞栓症
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFCA	plaque forming cell assay	プラーク形成細胞アッセイ
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク（P－糖たん白質）
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SPAF	stroke prevention in atrial fibrillation	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
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
TAT	thrombin-antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TAVR	transcatheter aortic valve replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
TF	Tissue factor	組織因子
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノーゲン活性化因子

略語	英語（省略なし）	日本語
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	薬物療法に対する治療満足度質問票
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバーロキサバン製剤は、経口第Ｘa 因子阻害剤であり、本邦では 2012 年 1 月に錠剤として「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）の適応で承認された。その後、「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」（成人 VTE）及び「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（小児 VTE）の効能又は効果、用法及び用量が、また、水なしでも服用可能な口腔内崩壊（OD）錠が承認されている。

リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」・同 15mg「バイエル」及びリバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」・同 15mg「バイエル」は、バイエル薬品株式会社が製造販売しているイグザレルト®錠 10mg・15mg 及びイグザレルト®OD 錠 10mg･15mg と原薬、添加剤及び製法等がそれぞれ同一のオーソライズド･ジェネリックである。

本剤は、バイエル ライフサイエンス株式会社が後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請を行い、2022 年 2 月に SPAF 及び成人 VTE を適応症として承認を取得、2024 年 12 月より販売を開始した。

その後、小児 VTE の効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認申請を行い、2025 年 12 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、活性化血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子）を選択的かつ直接的に阻害する経口抗凝固剤である。
（**「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」**の項を参照）

(2) 重大な副作用として、出血、肝機能障害、黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、急性腎障害があらわれることがある。（**「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」**の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 原薬、添加剤及び製法等は、イグザレルト®錠 10mg・15mg 及びイグザレルト®OD 錠 10mg・15mg とそれぞれ同一である。（**「Ⅰ.1.開発の経緯」**の項を参照）

(2) 錠剤の工夫

OD 錠は錠剤に、成分名および剤形タイプ、有効成分の含量、製販会社略号を両面インクジェット印字し、判別しやすくしている。（**「Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状」**の項を参照）

(3) PTP シートの工夫

・PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲し、識別性を確保している。

・ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」の表示を識別し易くしている。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

令和８年８月 12 日付で以下の承認条件は解除された。

【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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」

リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」

リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」

リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」

(2)洋　名

RIVAROXABAN TABLETS 10mg「Bayer」/15mg「Bayer」

RIVAROXABAN OD TABLETS 10mg「Bayer」/15mg「Bayer」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日　薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

リバーロキサバン（JAN）

(2)洋　名（命名法）

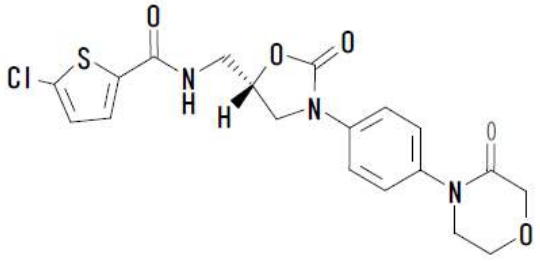
Rivaroxaban (JAN)

rivaroxaban (INN)

(3)ステム

血液凝固第 Xa 因子阻害剤、抗血栓剤：-xaban

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

分子量：435.88

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

(2)溶解性

リバーロキサバンの溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性表記
N,N-ジメチルホルムアミド	51.749	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	92.019	やや溶けやすい
N-メチルピロリドン	66.905	やや溶けやすい
アセトニトリル	1.386	溶けにくい
エタノール（99.5）	0.160	極めて溶けにくい
水	0.007	ほとんど溶けない

(3)吸湿性

吸湿性でない（25℃/90%RH）

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：230℃

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし（本品は水にほとんど溶けないため、測定できない）

(6)分配係数

1.5（室温、オクタノール/水、$\log P_{O/W}$）

(7)その他の主な示性値

比旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：-48.9°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリプロピレン袋	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリプロピレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	光（固体）	キセノンランプ[a]	石英セル	6時間[b]	規格内
	温度	90℃	ガラス瓶（密栓）	6ヵ月	規格内

a 照度21.7万lx、近紫外放射エネルギー100W/m²
b 総照度130万lx･h、総近紫外放射エネルギー600W･h/m²
測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、水分、粒子径、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）」、「液体クロマトグラフィー」による。

定　量　法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別

リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」　　：フィルムコーティング錠
リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」　　：フィルムコーティング錠
リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」：素錠（口腔内崩壊錠）
リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」：素錠（口腔内崩壊錠）

(2)製剤の外観及び性状

販売名	リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」
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

販売名	リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」
剤形	素錠（口腔内崩壊錠）	
色調	白色	
外形		
直径	7.0mm	8.5mm
厚さ	3.2mm	3.4mm
質量	120mg	180mg

(3)識別コード

販売名	リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」
識別コード		

販売名	リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」
識別コード		

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」
有効成分	1 錠中リバーロキサバン 10mg	1 錠中リバーロキサバン 15mg
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	

販売名	リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」	リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」
有効成分	1 錠中リバーロキサバン 10mg	1 錠中リバーロキサバン 15mg
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	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

錠 10mg・15mg

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装	36 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	キセノンランプ [a]	シャーレ（開放）	24 時間 [b]	規格内
	温度	80℃	ポリエチレン容器（開放）	12 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/80%RH		12 ヵ月	規格内

a 照度 80klx、近紫外放射エネルギー35Wh/m²
b 総照度 192 万 lx･h、総近紫外放射エネルギー840W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

OD 錠 10mg・15mg

試　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP 包装 +アルミニウム袋	48 ヵ月	規格内
			PTP 包装	48 ヵ月	規格内
加 速 試 験		40℃/75%RH	PTP 包装 +アルミニウム袋	6 ヵ月	規格内
			PTP 包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	シャーレ（開放）	667 時間 [a]	規格内
	温度	60℃	PTP 包装 +アルミニウム袋	1 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3 ヵ月	崩壊時間の短縮（規格内）、水分の増加及び錠剤硬度の低下を認めた
			PTP 包装		いずれの測定項目も規格内であったが、水分のわずかな増加傾向を認めた

a 総照度 138.9 万 lx･h、総近紫外放射エネルギー483W･h/m²
測定項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包　装

リバーロキサバン錠 10mg「バイエル」：100 錠［10 錠（PTP）×10］
500 錠［瓶、バラ］
リバーロキサバン錠 15mg「バイエル」：100 錠［10 錠（PTP）×10］
500 錠［瓶、バラ］
リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」：100 錠［10 錠（PTP）×10］
リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」：100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

リバーロキサバン錠「バイエル」

PTP 包装

シート：ポリプロピレン、アルミニウム箔

バラ包装

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

リバーロキサバン OD 錠「バイエル」

PTP 包装

シート：ポリプロピレン／ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

［以下の情報は先発医薬品の結果を記載した。］

OD 錠の自動錠剤分包機による一包化調剤

試験開始まで気密保存又は高湿度条件（25℃/75%RH）で 3 ヵ月保存し吸湿させたリバーロキサバン OD 錠 10mg・15mg について、各 300 錠を自動錠剤分包機 3 機種（タカゾノ製 Eser HP-128HS-GP、湯山製作所製 Litrea IV-VC、PROUD）で一包化し、その際のカセット内詰まり・異音等と OD 錠の割れ・欠け等の破損を評価した。その結果、いずれの保管条件でもカセット内での錠剤の詰まり・異音等はなく、一包化の過程で OD 錠の割れ・欠け等は認められなかった。

機種		タカゾノ製		湯山製作所製			
		Eser HP-128HS-GP[a]		Litrea IV-VC[b]		PROUD[b]	
保管条件		気密	加湿[c]	気密	加湿[c]	気密	加湿[c]
OD 錠 10mg	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠
OD 錠 15mg	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠

a カセット位置は最上段。1 錠/包×100 包＋2 錠/包×100 包＝300 錠

b カセット位置は最上段。1 錠/包×50 包＋5 錠/包×50 包＝300 錠

c 25℃/75%RH、無包装、3 ヵ月間保存

Ⅴ. 治療に関する項目

［リバーロキサバンの有効性及び安全性に関する成人を対象とした臨床試験は特記しない限り錠剤を用いた成績である。］

1. 効能又は効果

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

2. 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

〈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。

［効能又は効果に関連する注意の設定根拠］

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

5.1 肺血栓塞栓症患者の中には血行動態が不安定な患者、緊急的に血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術といった出血リスクや侵襲性の高い治療を受ける必要がある患者も含まれる。このような患者には、緊急的に出血リスクや侵襲性の高い治療を速やかに施行することが可能となるよう、消失半減期が 5～13 時間を要するリバーロキサバンではなく、より半減期が短いヘパリンの使用が望ましいとされている。また、これらの患者は成人 VTE 患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験から除外されていたため、リバーロキサバンの安全性及び有効性は検討されていない。したがって、これらの成人患者に対して、リバーロキサバンをヘパリンの代替薬として使用しないこと。

5.2 小児 VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験は、少なくとも 5 日間の非経口凝固療法を受けた患者を対象としており、成人 VTE 患者に対する適応のようにリバーロキサバン単剤療法の有効性及び安全性を検討していないため、小児では VTE 発症後の急性期の初期治療として非経口抗凝固薬による適切な治療後に本剤を投与することとした。

5.3 下大静脈フィルターの留置を受けている患者は、成人 VTE 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験から除外されていた。小児 VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、下大静脈フィルターの留置について制限されていなかったものの、検討された症例数は限られている。したがって、経口抗凝固薬が投与可能な下大静脈フィルター留置患者に対するリバーロキサバン投与の適否は慎重に判断すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

日本人非弁膜症性心房細動患者 1280 例を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験（試験 12620／J-ROCKET AF）では、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に関して、リバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与［中等度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）には 10mg 1 日 1 回］の安全性が、用量調節ワルファリンと比較して非劣性であることを検討した。さらに、国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性成績を、先発品の国外の第Ⅲ相試験成績と比較することで、国外試験成績の日本人患者への外挿可能性を評価した。非弁膜症性心房細動患者 14264 例を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 11630／ROCKET AF）では、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に対し、リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与［中等度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）には 15mg 1 日 1 回］の有効性が、用量調節ワルファリンと比較して非劣性であることを検討した。

これらの結果、国内外の第Ⅲ相試験における臨床成績は、有効性評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の発症率に関するハザード比においていずれもリバーロキサバン群で好ましい結果であり、安全性に関してはワルファリンと同程度で、両試験の成績には一貫性があると判断された。さらに、国内外第Ⅲ相試験から得られたそれぞれの母集団薬物動態モデル解析結果から、両試験における対象患者の曝露量は同程度であると考えられた。これらを踏まえ、効能又は効果である「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する用法及び用量として、本邦では「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。」と設定した。

なお、リバーロキサバンの投与は、国内外第Ⅲ相試験における投与方法どおり、食後投与とした。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

症候性深部静脈血栓症（DVT）の有無を問わない急性症候性肺塞栓症（PE）患者 4833 例及び症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者 3449 例をそれぞれ対象とした先発品の 2 つの国外第Ⅲ相大規模臨床試験（試験 11702-PE／EINSTEIN-PE 及び試験 11702-DVT／EINSTEIN DVT）では、有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発抑制効果について、リバーロキサバン（PE 又は DVT 発症後の初期 3 週間は 15mg を 1 日 2 回、その後は 20mg を 1 日 1 回投与）の低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬（VKA）に対する非劣性が検証された。また、安全性主要評価項目の重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現割合は、リバーロキサバン群と低分子量ヘパリン/VKA 群で同程度であった。

症候性 PE 患者 40 例を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験（試験 15960／J-EINSTEIN PE）では、症候性

VTE の再発抑制効果及び血栓退縮効果でみた有効性、並びに出血リスクを含めた安全性に関してリバーロキサバン群と未分画ヘパリン/ワルファリン群で同様であった。
症候性 DVT 患者 60 例を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験（試験 14568／J-EINSTEIN DVT）では、リバーロキサバンの 2 群（DVT 発症後の初期 3 週間はリバーロキサバン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回、その後は初期 3 週間の用量によらず 15mg を 1 日 1 回投与）の有効性及び安全性は、未分画ヘパリン/ワルファリン群と同様であった。また、安全性について、初期 3 週間のリバーロキサバン 2 用量を比較した結果、15mg1 日 2 回を投与した場合においても、10mg 1 日 2 回を投与した場合と比較して、臨床的に特に問題となる所見は認められなかった。
また、国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN-PE 及び DVT）と国内第Ⅲ相試験（J-EINSTEIN PE 及び DVT）の有効性及び安全性の結果は一貫して良好であり、国外第Ⅲ相試験で示されたリバーロキサバンの良好なベネフィットとリスクのバランスは、日本人においても、国内第Ⅲ相試験の検討用法及び用量で投与した場合に期待できるものと考えられた。
さらに、先発品の国外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験から得られた母集団薬物動態モデルによる解析結果から、日本人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 10mg1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量は、白人 VTE 患者に 15mg 1 日 2 回投与した際の推定曝露量と比較して、10mg 1 日 2 回投与では若干低く、15mg 1 日 2 回投与では若干高かったものの、曝露量の推定範囲は重複していた。一方、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与した際の曝露量は、白人 VTE 患者に 20mg 1 日 1 回投与した際の推定曝露量と同程度であった。
これらのことから、VTE（PE 又は DVT）患者の発症後の初期 3 週間において、積極的な治療を行う上で、国外と同様の 15mg 1 日 2 回投与を、投与開始後 3 週間経過後以降は 15mg 1 日 1 回を選択することは妥当と考えられた。
なお、リバーロキサバンの曝露量は腎障害患者で増加することが知られているが、先発品の国外第Ⅲ相試験の統合解析において、リバーロキサバン群でクレアチニンクリアランスの低下に伴い、安全性主要評価項目の発現割合が増加したものの、増加の程度は国外従来療法群でより大きく認められた。また、リバーロキサバン群において、クレアチニンクリアランスの低下に伴う「重大な出血」の増加は認められなかった。このことから、腎機能が低下した部分集団においても、腎機能によらずリバーロキサバン同一用量で安全性プロファイルが良好であることが示唆された。また、国外第Ⅲ相試験と同様に、腎機能によらずリバーロキサバン同一用量とした先発品の国内第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス＜50mL/min の被験者数はリバーロキサバン群の 9 例と限られていたものの、安全性主要評価項目の発現は 1 例であり、「重大な出血」は認められていない。したがって、効能又は効果である「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」に対する用法及び用量として、本邦では「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。」と設定した。
なお、リバーロキサバンの投与は、国内外第Ⅲ相試験における投与方法どおり、食後投与とした。

小児

小児の急性 VTE 患者（生後 0 ヵ月～18 歳未満）500 例を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372／EINSTEIN-Jr PhaseⅢ）では、小児におけるリバーロキサバンの曝露量が成人と同程度であれば、成人患者でみられた有効性及び安全性が小児でも得られるという仮説の下、非日本人成人患者にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回（日本人では 15mg 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リバーロキサバン（錠剤又はドライシロップとして 1 日 1～3 回、食後経口投与）と従来療法の有効性及び安全性が比較検討された。本試験で検討された用法・用量は、非日本人成人の生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく曝露量の予測値から設定した開発初期の用法及び用量に対し、第Ⅰ相～第Ⅱ相試験で得られた薬物動態（PK）

／薬力学（PD）成績に基づき最適化を行い設定された。また、別途、日本人小児の PBPK モデルを構築し、日本人小児及び非日本人小児の PBPK モデルに基づく曝露量のシミュレーション結果から、体重 50kg までの日本人小児では非日本人小児と同じ体重で調整した用法及び用量、体重 50kg 以上の小児では日本人成人 VTE 患者に対する維持期の用法及び用量である 1 日 1 回 15mg を設定した。その結果、リバーロキサバンの有効性及び安全性に関して、被験者の年齢、体重、投与剤形、及び多様な小児 VTE の発現部位による差異は認められず、体重で調整した用法及び用量によるリバーロキサバン投与について、良好なベネフィットとリスクバランスが期待できるものと考えられた。また、成人 PE/DVT 患者での先発品の国外第Ⅲ相試験（EINSTEIN-PE/DVT）とも一貫した成績が示され、PK/PD の観点からも予測された範囲の結果が得られた。

したがって、効能又は効果である「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する用法及び用量として、「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。」と設定した。

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

〈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〉

［錠 10mg、15mg］

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。

［OD 錠 10mg、15mg］

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。

［用法及び用量に関連する注意の設定根拠］

〈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 中等度腎障害（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min）のある患者については、先発品の国内第Ⅲ相試験でリバーロキサバン 10mg 1 日 1 回投与した際の有効性及び安全性が、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上の患者にリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与した場合と同様の成績であったことから、10mg を 1 日 1 回投与することとした。

7.2 重度腎障害（クレアチニンクリアランス 15～29mL/min）のある患者については、先発品の国外臨床薬理試験において、曝露量及び薬力学的効果がクレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者よりやや増加することが示唆されている。クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者における使用経験は限られており、リバーロキサバンの有効性及び安全性は確立されておらず、この集団の患者は、抗凝固療法実施時における出血性合併症の発現リスクが高いことが示されている。しかしながら、腎障害患者では血栓塞栓症の発症リスクが高いことが報告されており、リバーロキサバンを用いる抗凝固療法を必要とする患者も存在すると考えられる。

したがって、重度腎障害（クレアチニンクリアランス 15～29mL/min）のある患者には、リバーロキサバン投与の適否を慎重に判断した上で、リバーロキサバン 10mg 1 日 1 回を投与することとした。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

7.3 体重 30kg 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、錠及び OD 錠を使用せず、ドライシロップ（イグザレルト®ドライシロップ小児用）を使用することとした。また、体重 30kg 以上の患者で錠剤の服用が困難な患者では、錠剤以外の剤形の使用を選択することとした。

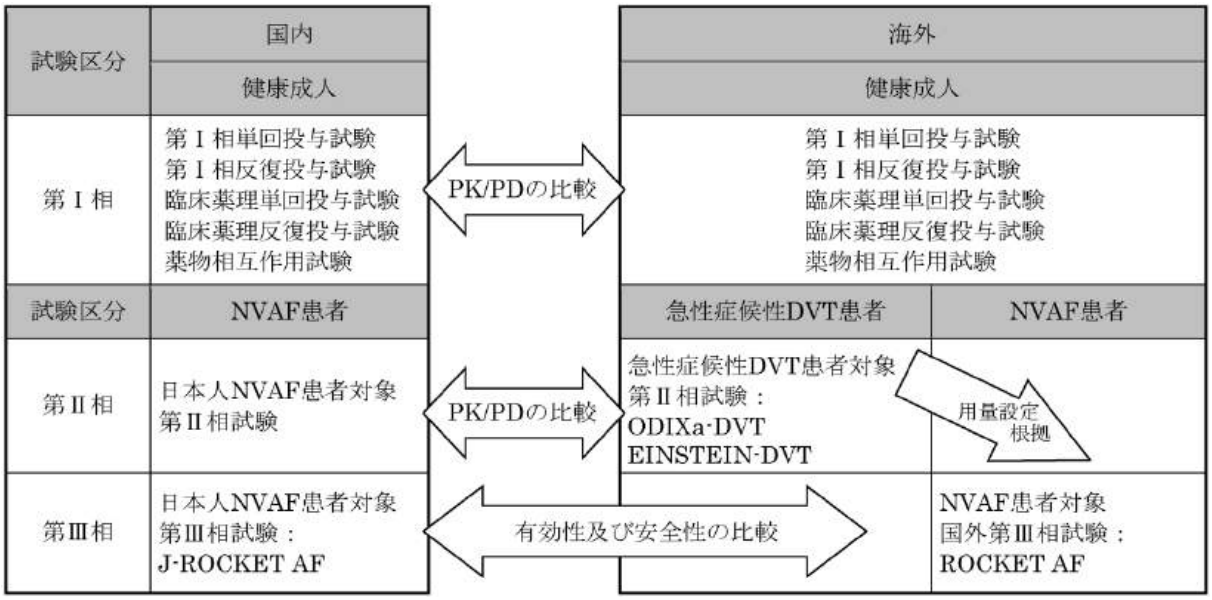
5. 臨床成績

臨床成績は先発医薬品の結果を記載した。

(1)臨床データパッケージ

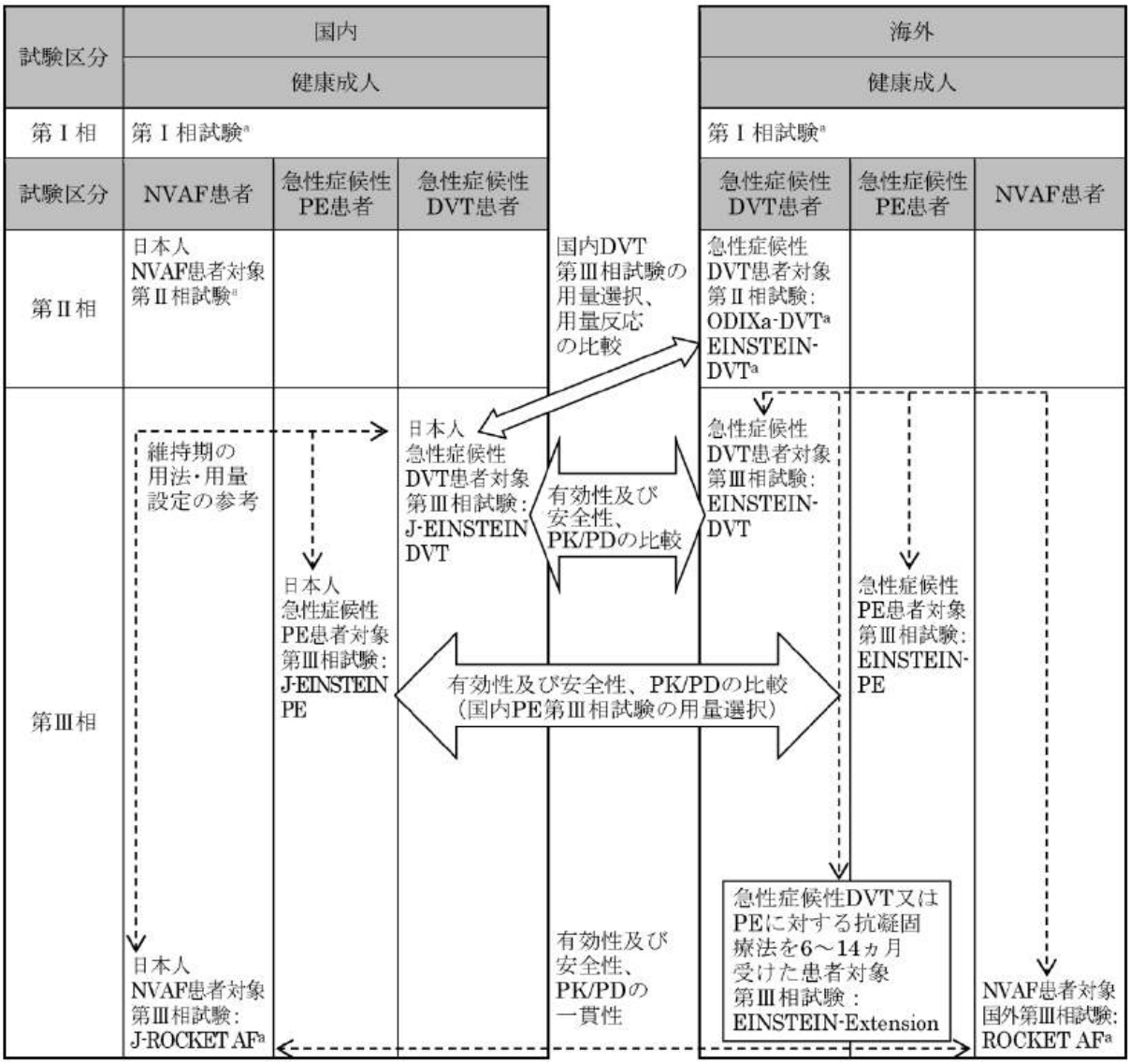
リバーロキサバンの国内申請における臨床データパッケージ

〈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〉



NVAF：非弁膜症性心房細動、DVT：深部静脈血栓症、PK：薬物動態、PD：薬力学

〈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〉



a：イグザレルト®錠 15mg 及び同錠 10mg 初回承認時（2012 年 1 月承認）評価済み資料
NVAF：非弁膜症性心房細動、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺血栓塞栓症、PK：薬物動態、PD：薬力学

【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、並びに静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制の開発プログラムに対する臨床試験（評価資料）

試験区分	試験番号 （試験名）	対 象	試験デザイン	概 要
国内第Ⅰ相試験臨床薬理試験	11126	日本人健康成人男性 （40 例）	無作為化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸増	リバーロキサバン 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	11127	日本人健康成人男性 （30 例）	無作為化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸増	リバーロキサバン 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回 6 日間食後に反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	11325	日本人健康高齢男女 （64 例）	無作為化、単盲検、 プラセボ対照、用量漸増	リバーロキサバン 10、20、30 及び 40mg*を食後に単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討 *予定された 50mg 投与は実施せず
	12026	日本人健康高齢男女 （36 例）	非盲検、用量漸増	リバーロキサバン 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間食後に反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討
	14883	日本人健康成人男性 （36 例）	無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験	ワルファリンからリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回 4 日間投与に切り替えた際の薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性をプラセボ又はリバーロキサバン単独投与時と比較
国内第Ⅱ相	11390	日本人非弁膜症性心房細動患者 （36 例）	多施設共同、非盲検、用量漸増	リバーロキサバン 10 及び 20mg*1 日 2 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討 *予定された 30mg 投与は実施せず
	12024	日本人非弁膜症性心房細動患者 （100 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg の 1 日 2 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討
	11866	日本人非弁膜症性心房細動患者 （102 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	リバーロキサバン 10、15 及び 20mg の 1 日 1 回 28 日間投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討
国外第Ⅱ相	11223 （ODIXa-DVT 試験）	外国人急性症候性 DVT 患者 （613 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	リバーロキサバン 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、40mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の検討、エノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用との比較
	11528 （EINSTEIN-DVT 用量検討試験）	外国人急性症候性 DVT 患者 （543 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	リバーロキサバン 20、30 及び 40mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の用量-反応関係、有効性及び安全性の検討、ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較
国内第Ⅲ相	12620 （J-ROCKET AF）	日本人非弁膜症性心房細動患者 （1280 例）	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	リバーロキサバン 15mg（CLcr:30-49mL/min は 10mg）1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関する用量調節ワルファリンとの比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較
	15960 （J-EINSTEIN PE）	日本人急性症候性 PE 患者 （40 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回、その後 15mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関するヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	14568 （J-EINSTEIN DVT）	日本人急性症候性 DVT 患者 （60 例）	多施設共同、無作為化、非盲検（投与開始 3 週間はリバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、並行群間比較	初期 3 週間はリバーロキサバン 10 又は 15mg を 1 日 2 回、その後 15mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性に関するヘパリン/ビタミン K 拮抗薬併用との比較検討並びに国外第Ⅲ相試験との比較（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）

試験区分	試験番号（試験名）	対 象	試験デザイン	概 要
国外第Ⅲ相	11630（ROCKET AF）	外国人非弁膜症性心房細動患者（14264 例）	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、イベント主導型、並行群間比較	リバーロキサバン 20mg（CLcr:30-49mL/min は 15mg）1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を用量調節ワルファリンと比較検討
	11702-PE（EINSTEIN-PE）	外国人急性症候性 PE 患者（4833 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較	初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回、その後 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をエノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用と比較検討（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	11702-DVT（EINSTEIN-DVT）	外国人急性症候性 DVT 患者（3449 例）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、イベント主導型、並行群間比較	初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回、その後 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をエノキサパリンナトリウム/ビタミン K 拮抗薬併用と比較検討（予定投与期間 3、6 又は 12 ヵ月間）
	11899（EINSTEIN-Extension）	外国人急性症候性 DVT 又は PE に対する抗凝固療法を 6～14 ヵ月受けた患者（1197 例）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較	リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検討（予定投与期間 6 又は 12 ヵ月間）

CLcr：クレアチニンクリアランス

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

「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（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。」

用語解説

国内外第Ⅲ相試験における出血性イベントの定義を以下に示す。

出血性イベントの分類	定 義
重大な出血［国際血栓止血学会（ISTH）基準］	・2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ・2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ・重要な臓器における出血 ・死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	以下に該当する、臨床的に明らかな出血 ・内科的又は外科的処置が必要な出血 ・医師との予定外のコンタクト（受診、電話相談）が必要となった出血 ・治験薬の中断又は中止が必要な出血 ・疼痛や日常生活に対する障害などが生じた出血

【小児】

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の開発プログラムに対する臨床試験

試験区分	試験番号	対 象	試験デザイン	概 要
小児患者を対象とした試験（評価資料）				
国外 第Ⅰ相	12892	VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有する 6 ヵ月以上 18 歳未満の小児(59 例)	多施設共同、非盲検、非対照、単回投与	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 10 又は 20mg 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量を錠剤又は懸濁剤として食後単回投与し、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討
	17992	血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した 2 ヵ月以上 12 歳未満の小児（47 例）	多施設共同、非盲検、単回投与、コホート試験	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 10mg 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量（体重 3～12kg 未満では 0.4mg/kg）をドライシロップとして、食事中又は食後に単回経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討
国外 第Ⅱ相	14373	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 歳から 18 歳未満の小児（64 例）	多施設共同、非盲検、非対照*	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg1 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量を錠剤として 1 日 1 回又は懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安定性を検討
国際共同 第Ⅱ相	14374	症候性又は無症候性 VTE を発症した 6 ヵ月から 6 歳未満の小児(46 例)（日本人 1 例を含む）	多施設共同、非盲検、非対照*	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg（日本人では 15mg）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量を懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討
国外 第Ⅰ/Ⅱ相	17618	症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症の 6 ヵ月未満の小児（10 例）	多施設共同、非盲検、非対照	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg 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量を懸濁剤又はドライシロップとして 1 日 2 回又は 1 日 3 回を 7 日間、食直前又は食直後経口投与し、薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討
国際共同 第Ⅲ相	14372	急性 VTE を有する生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児（500 例）（日本人 6 例を含む）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg（日本人では 15mg）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量を錠剤又はドライシロップとして 1 日 1～3 回、食後経口投与し、薬物動態、薬力学、ならびに有効性及び安全性について従来療法と比較検討

健康成人を対象とした生物製剤学試験（参考資料）

試験区分	試験番号	対 象	試験デザイン	概 要
国外 相対的 BA	14022	健康成人男性（17 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンを懸濁剤として 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	16886	健康成人男性（14 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンを懸濁剤として 10mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	17769	健康成人男性（18 例）	非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンをドライシロップ、懸濁剤及び錠剤として 10mg を空腹時、並びにドライシロップとして 20mg を食後に単回経口投与した際の相対的 BA を検討
	17861	健康成人男性（16 例）	非盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンを懸濁剤として 10mg を異なる飲水量で単回投与した際の相対的 BA を検討
国外 BE	19365	健康成人男性（30 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンをドライシロップ及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与した際の BE を検討
国内 BE	20152	日本人健康成人男性（44 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンをドライシロップ及び錠剤として 15mg を空腹時に単回経口投与した際の BE を検討
国外 BE	19366	健康成人男性（30 例）	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、単回投与	リバーロキサバンをドライシロップ及び錠剤として 20mg を食後に単回経口投与した際の BE を検討

BA：バイオアベイラビリティ試験、BE：生物学的同等性試験

*：従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者数が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中対照群への組入れを中止

注） 本剤の小児における承認用法及び用量は以下のとおりである。

●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

「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。」

国際共同第Ⅲ相試験における出血性イベントの定義を以下に示す。

出血性イベントの分類	定　義
重大な出血 ［国際血栓止血学会（ISTH）基準］	・2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血 ・2 単位以上に相当する量の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血 ・重要な臓器における出血 ・死因となった出血
重大ではないが臨床的に問題となる出血	「重大な出血」の基準は満たさないが、以下に該当する、臨床的に明らかな出血 ・医学的介入が必要な出血 ・医師との予定外のコンタクト（受診、電話相談）が必要となった出血 ・治験薬の中断が必要な出血 ・疼痛や日常生活に対する障害などが生じた出血

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験

【成人】

国内第Ⅰ相試験（試験番号 11126）[1)]

日本人健康成人男子 40 例にリバーロキサバン 5、10、20 及び 40mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。その結果、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群で 2 例（出血時間延長）、20mg 群で 2 例（出血時間延長、白血球数減少）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

国外第Ⅰ相試験（試験番号 12361：外国人データ）[2)]

健康成人男子 24 例にリバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与した。その結果、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない有害事象は 24 例中 2 例（8%）に 3 件に報告され、5mg 群で 2 例（注射部位血腫、リパーゼ増加）、10mg 群で 1 例（注射部位血腫）に認められた。5mg 群の 1 例（注射部位血腫）のみ中等度で、その他は軽度であった。重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

【小児】

① 国外第Ⅰ相試験（試験番号 12892：外国人データ）[3)]

VTE に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有すると考えられる生後 6 ヵ月～18 歳未満の小児 59 例に、成人 VTE 患者にリバーロキサバン 10 又は 20mg 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量を、6 歳～18 歳未満は錠剤、6 ヵ月～12 歳未満は懸濁剤として、食後に単回経口投与した。

その結果、血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT のベースライン比との関係は、年齢層、投与量及び剤形にかかわらず、成人の参照集団の範囲内にあった。

有害事象は 16 例に発現し、このうちリバーロキサバンと関連のある有害事象は 4 例（腹部不快感、アレルギー性皮膚炎、消化不良、蕁麻疹）に認められた。アレルギー性皮膚炎のみ中等度で、その他は軽度であった。「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」は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

② 国外第Ⅰ相試験（試験番号 17992：外国人データ）[4)]

血栓症の既往を有する抗凝固療法を完了した生後 2 ヵ月～12 歳未満の小児 47 例に、成人 VTE 患者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量、又は体重 3～12kg 未満に約 0.4mg/kg をドライシロップとして、食事中又は食後に単回経口投与した。

その結果、血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT のベースライン比の関係は、成人の参照集団の範囲内であった。

有害事象は 9 例（19.1%）に発現し、このうちリバーロキサバンと関連のある有害事象は 3 例（活性化部分トロンボプラスチン時間延長、発疹、及び血管穿刺部位内出血）で認められたが、すべて軽度であり、いずれも消失した。「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」は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

2) 反復投与試験

【成人】

国内第Ⅰ相試験（試験番号 11127）[5)]

日本人健康成人男子 30 例にリバーロキサバン 10､20 及び 30mg 又はプラセボを 1 日 2 回 6 日間反復経口投与した。その結果、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない有害事象は 10mg 群で 2 例（出血時間延長）、30mg 群で 3 例（出血時間延長、鼻血、腹痛）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。
- ●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
  「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（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。」

〈参考〉健康成人における QTc 間隔に対する影響

QT/QTc 評価試験 [6)]（Through QT 試験）（外国人データ）

国外第Ⅰ相試験において､健康成人男女 54 例(各 27 例)を対象に､リバーロキサバン 15mg 又は 45mg、プラセボ並びにモキシフロキサシン 400mg（陽性対照）を単回投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施し、リバーロキサバンの QTc 間隔（Fridericia 法の補正式を使用：$QTcF=QT/RR^{1/3}$）への影響を検討した。投与 3 時間後のリバーロキサバン 45mg 群とプラセボ群との QTcF 間隔の最小二乗平均値の差は－1.03msec［95%信頼区間：－3.47～1.42msec］であり、リバーロキサバンが QTcF に影響を及ぼさないことが示唆された。モキシフロキサシン（陽性対照）群では、平均値の差は 9.77msec［95%信頼区間：7.39～12.15msec］であった。

(3)用量反応探索試験

〈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〉

【成人】

1) 国内第Ⅱ相試験

① 試験番号 11390 [7)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 36 例を対象に、リバーロキサバン 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態､薬力学的効果及び安全性を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験を実施した。その結果、Step 2（20mg、1 日 2 回）において 11 例中 5 例（45.5%）に出血事象が発現し、投与中止となったことから、日本人非弁膜症性心房細動患者に対し、リバーロキサバン 20mg、1 日 2 回投与以上の用量での検討は適切でないと判断された。

② 試験番号 12024 [8)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 100 例を対象に、リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg を 1 日 2 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討することを目的として、ワルファ

リンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血がリバーロキサバン 5mg 群で 26 例中 1 例（3.8%）、10mg 群で 24 例中 2 例（8.3%）に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。

出血事象の発現頻度

	リバーロキサバン（1日2回）			ワルファリン (n=26)
	2.5mg (n=24)	5mg (n=26)	10mg (n=24)	
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	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
軽微な出血	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (11.5)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 7 日目まで）n(%)

③ 試験番号 11866 [9)]

日本人非弁膜症性心房細動患者 102 例を対象に、リバーロキサバン 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した際の薬物動態、薬力学的効果及び安全性を検討することを目的として、ワルファリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血がリバーロキサバン 10mg 群で 26 例中 1 例（3.8%）、20mg 群で 24 例中 1 例（4.2%）に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。

出血事象の発現頻度

	リバーロキサバン（1日1回）			ワルファリン (n=27)
	10mg (n=26)	15mg (n=25)	20mg (n=24)	
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	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
軽微な出血	1 (3.8)	4 (16.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 7 日目まで）n(%)

以上の成績から、リバーロキサバンの 1 日用量としては 20mg までが安全性及び忍容性の点で適切な範囲と考えられた。

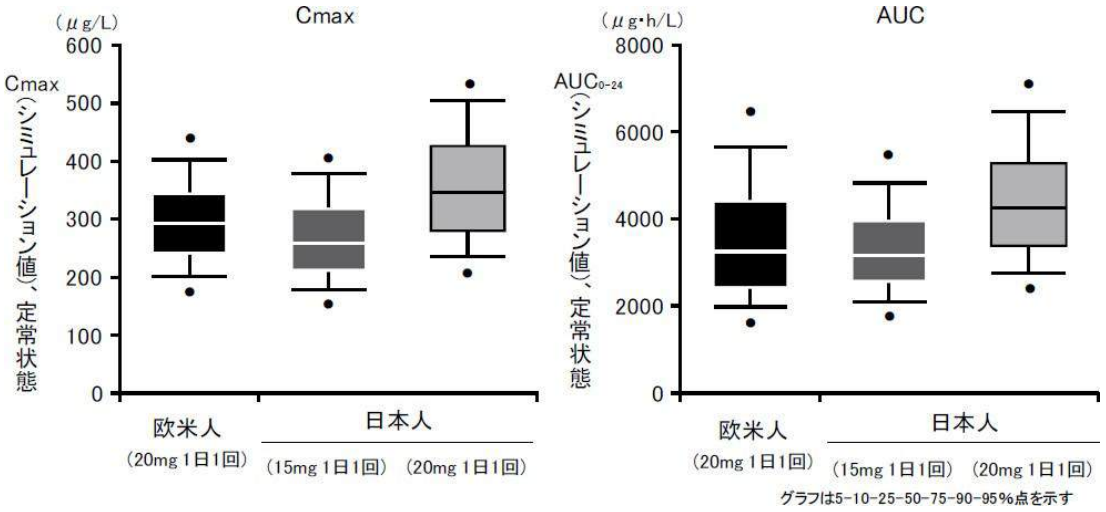
2) 国内外第Ⅱ相 PK/PD 解析 [10)~12)]

国外では、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ODIXa-DVT[10)]及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験 [11)]）の結果を参考に、有効性及び安全性の点から、国外第Ⅲ相試験における用法及び用量として、リバーロキサバン 20mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 15mg）1 日 1 回が設定された。

国内では、国内第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データと、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データに基づき、日本人並びに欧米人の非弁膜症性心房細動患者にリバーロキサバンを 1 日 1 回投与した際のシミュレーションを行い、曝露量の比較を行った。

その結果、国外での用法及び用量となる 20mg 1 日 1 回を投与した際、日本人非弁膜症性心房細動患者の一部では、欧米人患者と比べ曝露量が高くなる可能性が示唆され、15mg 1 日 1 回を投与した際にほぼ同程度の曝露量を示すと考えられた [12)]。

国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション



〈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〉

【成人】

1) 国外第Ⅱ相試験

① ODIXa-DVT 試験（試験番号 11223：外国人データ）[10]

18 歳以上の急性症候性近位 DVT 患者 613 例を対象に、リバーロキサバン 10、20 及び 30mg を 1 日 2 回、並びに 40mg を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的パラメータを検討することを目的として、国外従来療法〔エノキサパリンナトリウム皮下投与及びビタミン K 拮抗薬経口投与の併用〕を対照とした前向き、多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は盲検化）、並行群間比較試験を実施した。有効性主要評価項目［治験薬投与 3 週間後の奏効例（CCUS スコア*がベースライン時から 4 点以上改善した症例）］の割合は、リバーロキサバン 10mg（1 日 2 回）群 53.0%、20mg（1 日 2 回）群 59.2%、30mg（1 日 2 回）群 56.9%、40mg（1 日 1 回）群 43.8%、従来療法群 45.9%であった。

治験薬投与 3 週間後の奏効例の症例数（割合）

リバーロキサバン（1 日 2 回）			リバーロキサバン（1 日 1 回）	従来療法 (n=109)
10mg (n=100)	20mg (n=98)	30mg (n=109)	40mg (n=112)	
53 (53.0%)	58 (59.2%)	62 (56.9%)	49 (43.8%)	50 (45.9%)

プロトコール適合集団

* CCUS（complete compression ultrasound）スコア：完全圧迫超音波検査により、血栓がみられる静脈の各部位ごとに点数化した。腓腹静脈（腓骨静脈、後脛骨静脈）1 点、膝窩静脈 2 点、大腿静脈 4 点（大伏在静脈 2 点）、骨盤静脈 8 点。4 点以上の改善を認めた症例を奏効例と判定した。

安全性主要評価項目（重大な出血）は、リバーロキサバン 10mg（1 日 2 回）群で 1.7%、20mg（1 日 2 回）群で 1.7%、30mg（1 日 2 回）群で 3.3%、40mg（1 日 1 回）群で 1.7%であり、従来療法群には認められなかった。

安全性主要評価項目の発現例数（発現割合）

リバーロキサバン（1 日 2 回）			リバーロキサバン（1 日 1 回）	従来療法 (n=126)
10mg (n=119)	20mg (n=117)	30mg (n=121)	40mg (n=121)	
2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)

安全性解析対象集団/治療薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

② EINSTEIN-DVT 用量検討試験（試験番号 11528：外国人データ）[11)]

18 歳以上の急性症候性 DVT 患者 543 例を対象に、リバーロキサバン 20、30mg 及び 40mg を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した際の有効性、安全性及び用量-反応関係を検討することを目的として、従来療法〔ヘパリン皮下投与及びビタミン K 拮抗薬経口投与の併用〕を対照とした前向き多施設共同無作為化非盲検（用量群間は二重盲検）並行群間比較試験を実施した。有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発、VTE 関連死、又は血栓像の悪化）の発症割合は、リバーロキサバン 20mg 群 6.1%、30mg 群 5.4%、40mg 群 6.6%、従来療法群 9.9%であった。

有効性主要評価項目の発症例数（発症割合）

リバーロキサバン（1 日 1 回）			従来療法 (n=101)
20mg (n=115)	30mg (n=112)	40mg (n=121)	
7 (6.1%)	6 (5.4%)	8 (6.6%)	10 (9.9%)

プロトコール適合集団
血栓像の悪化：完全圧迫超音波検査により大腿静脈並びに膝窩静脈を測定し、ベースライン時より血栓が 4mm 以上増大した場合、又は肺血流スキャンにより肺小葉スコアが 25%を超えて減少した場合、又は静脈血栓塞栓性イベントが認められた場合

安全性主要評価項目（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、リバーロキサバン 20mg 群で 5.9%、30mg 群で 6.0%、40mg 群で 2.2%、従来療法群で 8.8%に認められた。

安全性主要評価項目の発現例数（発現割合）

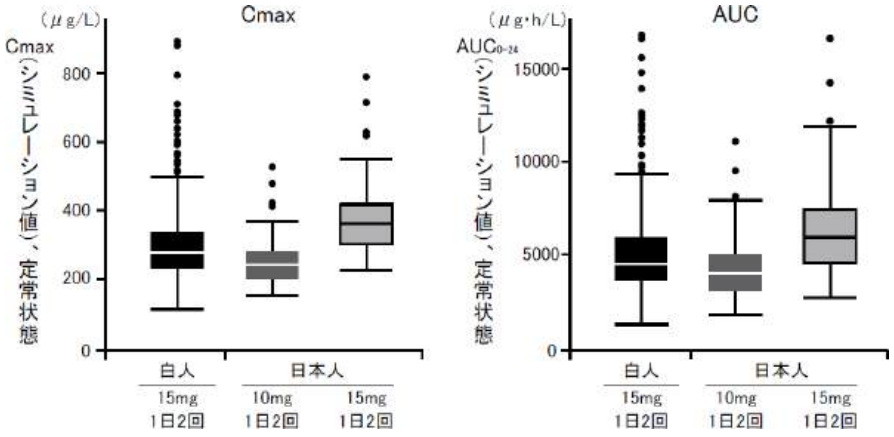
リバーロキサバン（1 日 1 回）			従来療法 (n=137)
20mg (n=135)	30mg (n=134)	40mg (n=136)	
8 (5.9%)	8 (6.0%)	3 (2.2%)	12 (8.8%)

安全性解析対象集団/治療薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

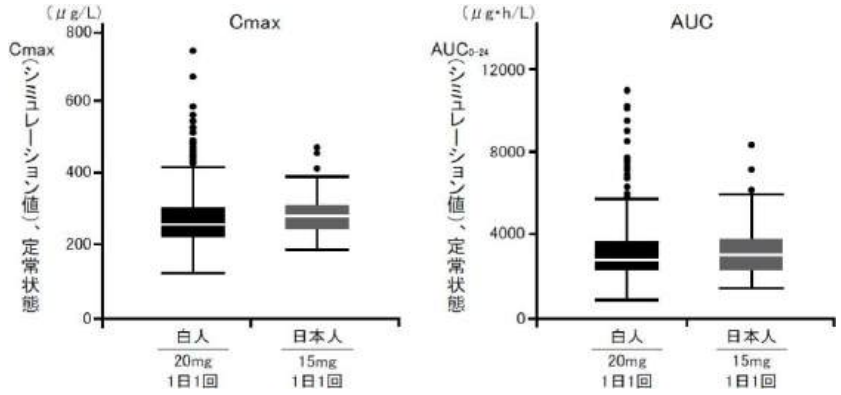
2) 国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相 PK/PD 解析 [13)]

国外では、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（ODIXa-DVT 及び EINSTEIN-DVT 用量検討試験）の結果を参考に、有効性及び安全性の点から、国外第Ⅲ相試験における用法及び用量として、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、その後は 20mg 1 日 1 回が設定された。国内では、国内第Ⅲ相試験から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データと国外第Ⅱ相試験から得られた PK/PD データに基づき、日本人並びに白人の VTE 患者にリバーロキサバンを 1 日 2 回及び 1 日 1 回投与した際のシミュレーションを行い、曝露量の比較を行った。その結果、白人患者における 15mg 1 日 2 回投与に比べ、日本人患者における曝露量は 10mg 1 日 2 回では若干低く、15mg 1 日 2 回では若干高くなるものと推測された。一方、白人患者に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与した場合のリバーロキサバンの曝露量は日本人と白人でほぼ同程度の曝露量を示すと考えられた。

国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション（1 日 2 回投与）



国内外の臨床試験成績からの薬物動態シミュレーション（1 日 1 回投与）



〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

【小児】

1) 国外第Ⅱ相試験（試験番号 14373：外国人データ）[14)]

症候性又は無症候性 VTE 患者で、少なくとも 2 ヵ月（カテーテル関連血栓症では少なくとも 6 週間）の抗凝固療法を受けている 6 歳～18 歳未満の小児 64 例を対象に、リバーロキサバンの安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。なお、本試験は従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中従来療法群の組入れを中止したため、従来療法群の結果は参考情報として扱った。

成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg 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量を、錠剤として 1 日 1 回又は懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与した。

主目的は安全性主要評価項目の「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」とし、副次目的として有効性評価項目の「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合を評価した。

有効性について、リバーロキサバンを投与された 43 例 [a)]に「症候性 VTE の再発」の発現は認められなかった。また、30 日間の投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった 33 例に、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。

有効性評価項目

	事象発現例数（発現割合%）					
	リバーロキサバン群			従来療法群		
	全体集団 (n=43 [a)])	12 歳以上 18 歳未満 (n=11)	6 歳以上 12 歳未満 (n=32 [a)])	全体集団 (n=20)	12 歳以上 18 歳未満 (n=13)	6 歳以上 12 歳未満 (n=7)
症候性 VTE の再発 [b)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類 [c)]	n=33	n=7	n=26	n=10	n=4	n=6
正常化	9 (27.3)	3 (42.9)	6 (23.1)	3 (30.0)	2 (50.0)	1 (16.7)
改善	21 (63.6)	4 (57.1)	17 (65.4)	4 (40.0)	0 (0)	4 (66.7)
変化なし	3 (9.1)	0 (0)	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30.0)	2 (50.0)	1 (16.7)

a) 治験薬投与開始前に同意撤回した 1 例を除く被験者を解析対象とした
b) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
c) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性について、リバーロキサバンを投与された 43 例に「重大な出血」の発現は認めなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」はリバーロキサバン群で 4 例（月経過多 3 例、歯肉出血 1 例）に認められ、従来療法群では認められなかった。

有害事象は、リバーロキサバン群で 62.8%（27/43 例）、従来療法群 50.0%（10/20 例）に認められ、リバーロキサバン群における主な事象の内訳は、頭痛 7 例（16.3%）、月経過多 4 例（9.3%）、腹痛、嘔吐、疲労、鼻咽頭炎がそれぞれ 3 例（7.0%）等であった。死亡や投与中止に至った有害事象は認めなかった。

注） 本剤の小児における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「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。」

2) 国際共同第Ⅱ相試験（試験番号 14374）[15)]

症候性又は無症候性 VTE 患者で、少なくとも 2 ヵ月（カテーテル関連血栓症では少なくとも 6 週間）の抗凝固療法を受けている 6 ヵ月～6 歳未満の小児 46 例を対象に、リバーロキサバンの安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。なお、本試験は従来療法（低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム又はビタミン K 拮抗薬）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験として開始されたが、被験者が少なく意味のある群間比較が難しいとの理由から、途中従来療法群の組入れを中止したため、従来療法群の結果は参考情報として扱った。

成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回（日本人では 15mg 1 日 1 回）投与時の曝露量が得られるよう体重で調整した用量を、懸濁剤として 1 日 2 回を 30 日間、食後経口投与した。

主目的は安全性主要評価項目の「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」とし、副次目的として有効性評価項目の「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現割合について評価した。

有効性について、リバーロキサバンを投与された 40 例に「症候性 VTE の再発」の発現は認められなかった。また、30 日間の投与期間終了時の画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の評価が可能であった 33 例に、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。

有効性評価項目

	事象発現例数（発現割合%）			
	リバーロキサバン群			従来療法群
	全体集団 (40例)	2歳以上 6歳未満 (25例)	6カ月以上 2歳未満 (15例)	2歳以上 6歳未満 (6例)
症候性VTEの再発[a)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類[b)]	(n=33)	(n=22)	(n=11)	(n=5)
正常化	10 (30.3)	6 (27.3)	4 (36.4)	1 (20.0)
改善	19 (57.6)	15 (68.2)	4 (36.4)	3 (60.0)
変化なし	4 (12.1)	1 (4.5)	3 (27.3)	1 (20.0)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
b) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性について、リバーロキサバンを投与された 40 例に「重大な出血」の発現は認めなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」はリバーロキサバン群では認めず、従来療法群で 1 例（直腸出血）に認められた。

有害事象は、リバーロキサバン群で 62.5%（25/40 例）、従来療法群 66.7%（4/6 例）に認められ、リバーロキサバン群における主な事象の内訳は、発熱 5 例（12.5%）、ウイルス性上気道感染 3 例（7.5%）等であった。死亡や投与中止に至った有害事象は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

なお、本試験では日本人 1 例（6 ヵ月以上 2 歳未満）がリバーロキサバン群に割り付けられたが、「症候性 VTE の再発」及び画像検査上の「症候性の血栓像の悪化」は認められなかった。有害事象として上気道感染及びうっ血性心不全が認められたが、いずれもリバーロキサバンとの因果関係は否定された。

注） 本剤の小児における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「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。」

3) 国外第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験番号 17618：外国人データ）[16)]

症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症患者で、少なくとも 5 日間の抗凝固療法を受けている 6 ヵ月未満の小児 10 例を対象に、リバーロキサバンの安全性、有効性、PK/PD を検討することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。

成人 VTE 患者におけるリバーロキサバン 20mg 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量を、懸濁剤又はドライシロップとして 1 日 2 回又は 1 日 3 回を 7 日間、食時直前又は食事開始後早期に経口投与した。

有効性評価項目（症候性 VTE の再発及び画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）について、リバーロキサバンを投与された 10 例には認められなかった。

有効性評価項目（症候性VTEの再発及び画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）の詳細

	事象発現例数（発現割合%）	
	1日2回投与群 (n=5)	1日3回投与群 (n=5)
症候性VTEの再発[a)]	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の分類[b)]	n=5	n=4
正常化	4 (80.0)	1 (25.0)
改善	1 (20.0)	2 (50.0)
変化なし	0 (0)	1 (25.0)
悪化	0 (0)	0 (0)
評価不能	0 (0)	0 (0)

a) 評価期間は治験薬投与期間及び投与終了後 30 日間
b) ベースライン時及び治験薬投与期間終了時の画像検査が利用可能であった被験者を対象に評価

安全性主要評価項目（「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」）については認められなかった。有害事象は 2 例（嘔吐、心房血栓症）に認めたが、いずれもリバーロキサバンとの因果関係は否定された。死亡や投与中止に至った有害事象は認められず、安全性において年齢層、投与量又は剤形間で明らかな差はみられなかった。

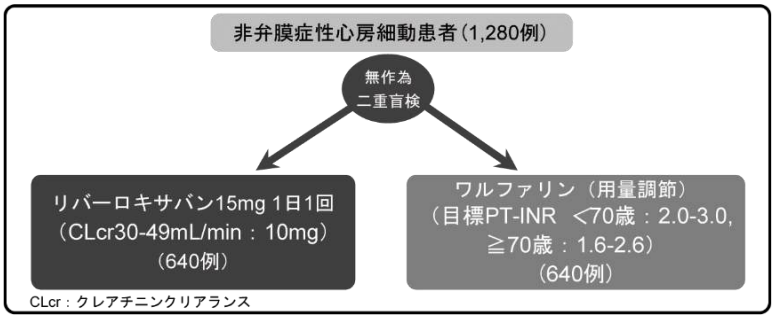
(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

【成人】

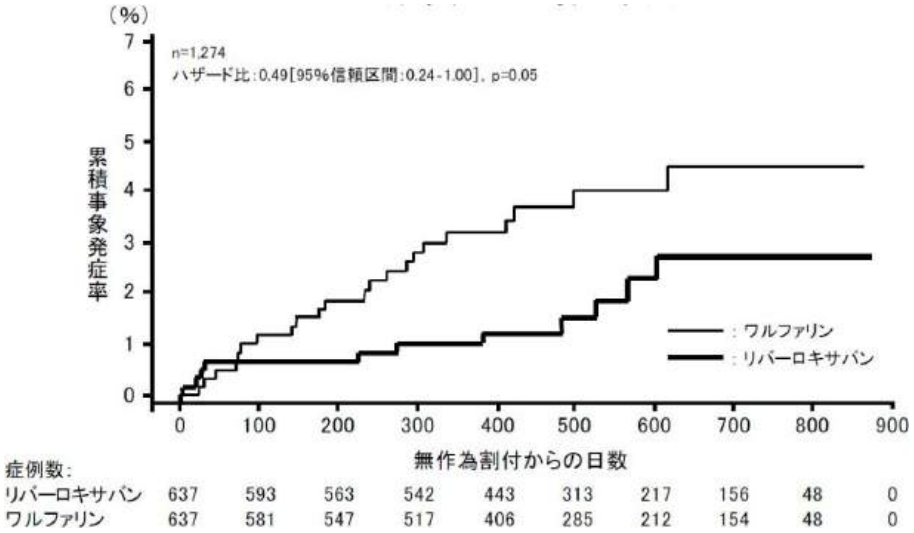
1. 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 J-ROCKET AF：非劣性試験（試験 12620）[17)]

試験名	J-ROCKET AF
試験デザイン	前向き、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
対象	日本人の非弁膜症性心房細動患者 1280 例（心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病のうち 2 つ以上のリスクを有する、又は虚血性脳卒中/一過性脳虚血発作（TIA）/全身性塞栓症の既往を有する患者）
目的	安全性におけるリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証すること （有効性の検証には十分な検出力を有していなかったが、有効性についても評価）
方法	 ・ リバーロキサバン 15mg（クレアチニンクリアランス 30-49mL/min の患者には 10mg）及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン（目標 PT-INR：70 歳未満は 2.0-3.0、70 歳以上は 1.6-2.6）及びリバーロキサバンプラセボを 1 日 1 回投与し、最長 31 ヵ月間観察した。
主な選択基準	脳卒中又は全身性塞栓症の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者
主な除外基準	1. 血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症、人工心臓弁を有する者 2. 可逆性の疾患（例：甲状腺機能亢進症、肺塞栓症、最近の手術、心筋梗塞など）による一過性心房細動であるもの。 3. 心房粘液腫あるいは左心室血栓を合併しているもの。 4. クレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault の式により算出）が 30mL/min 未満のもの。
有効性評価項目	【主要評価項目】 ・脳卒中又は全身性塞栓症 【副次評価項目】 ・脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の個々のイベント ・重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（modified Rankin Scale：3～5 点） ・全死亡
安全性主要評価項目	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* *：「Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ」の頁を参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 498.9 日、ワルファリン群 481.1 日
解析計画	安全性主要評価項目について、安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性［非劣性マージン 2.0、両側有意水準 0.05、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］を検証した。有効性主要評価項目について、プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いて投与群間の比較を行った。主要評価項目の各構成要素についても同様の解析を行った。さらに、本試験における有効性及び安全性成績を ROCKET AF と比較検討することで、日本人への外挿可能性を評価した。

【有効性】

有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の発症率はリバーロキサバン群 1.26%/年、ワルファリン群 2.61%/年であった（ハザード比 0.49［95%信頼区間：0.24-1.00］，p=0.05）。有効性評価項目のうち、両群ともに脳卒中の発症が最も多く、リバーロキサバン群 10 例、ワルファリン群 21 例であった（ハザード比 0.46［95%信頼区間：0.22-0.98］，p=0.044）。脳卒中の病型別では、リバーロキサバン群では、ワルファリン群に比べて虚血性脳卒中（脳梗塞）の発症が少なく（それぞれ 7 例及び 17 例、ハザード比 0.40［95%信頼区間：0.17-0.96］，p=0.040）、出血性脳卒中は同程度であった（それぞれ 3 例及び 4 例、ハザード比 0.73［95%信頼区間：0.16-3.25］）。

有効性主要評価項目の累積発症率（脳卒中又は全身性塞栓症）



プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性評価項目の詳細

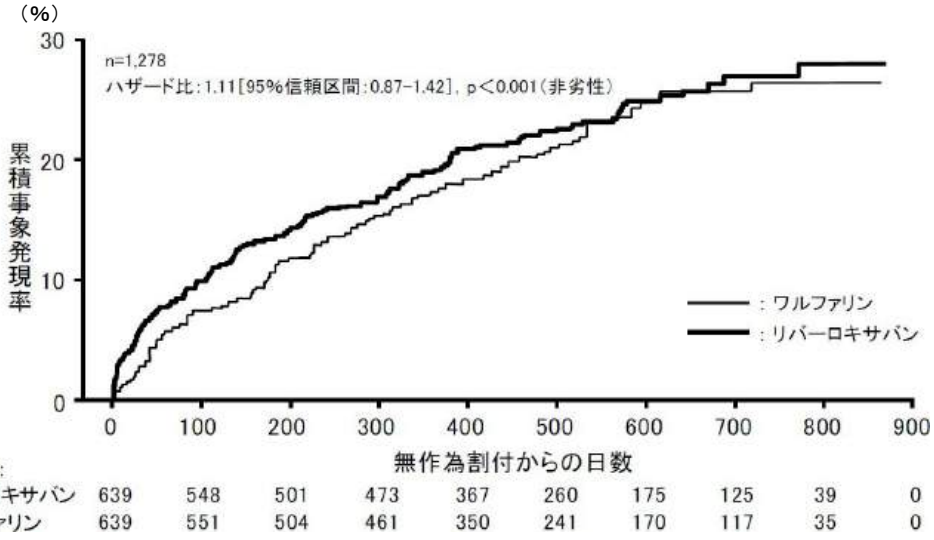
	事象発症例数（%/年）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=637)	ワルファリン (n=637)	
有効性主要評価項目	11 (1.26)	22 (2.61)	0.49 [0.24- 1.00]
有効性副次評価項目 1[a]	16 (1.83)	24 (2.85)	0.65 [0.34- 1.22]
有効性副次評価項目 2[b]	19 (2.18)	25 (2.97)	0.74 [0.41- 1.34]
有効性副次評価項目			
脳卒中	10 (1.15)	21 (2.49)	0.46 [0.22- 0.98]*
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 [0.16- 3.25]
虚血性脳卒中（脳梗塞）	7 (0.80)	17 (2.02)	0.40 [0.17- 0.96]*
全身性塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 [0.06-15.85]
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.93 [0.30-28.16]
心血管死	6 (0.69)	2 (0.24)	2.97 [0.60-14.70]
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（mRS:3-5）	5 (0.57)	10 (1.19)	0.48 [0.16- 1.40]
全死亡	7 (0.80)	5 (0.59)	1.37 [0.43- 4.31]

プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）*p＜0.05
a 脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死
b 脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率は、リバーロキサバン群 18.04%/年、ワルファリン群 16.42%/年であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比 1.11［95%信頼区間：0.87-1.42］，非劣性マージン 2.0，p＜0.001）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現率はそれぞれ 3.00%/年及び 3.59%/年であった（ハザード比 0.85［95%信頼区間：0.50-1.43］）。

安全性主要評価項目の累積発現率
（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）



症例数：										
リバーロキサバン	639	548	501	473	367	260	175	125	39	0
ワルファリン	639	551	504	461	350	241	170	117	35	0

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

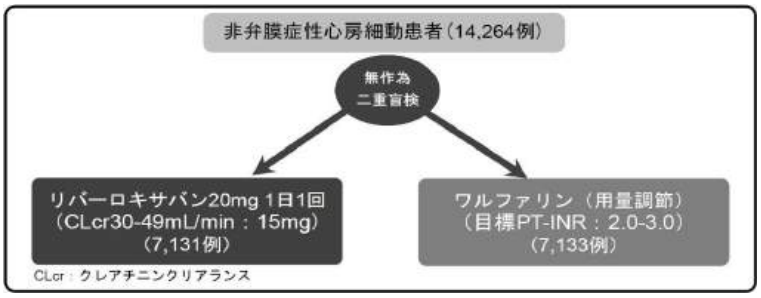
安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数（%/年）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=639)	ワルファリン (n=639)	
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]
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	13 (1.49)	17 (2.03)	0.74 [0.36-1.53]
2 単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.46)	6 (0.71)	0.65 [0.18-2.30]
重要な臓器における出血	13 (1.49)	13 (1.54)	0.98 [0.45-2.11]
死因となった出血	1 (0.11)	3 (0.35)	0.33 [0.03-3.14]
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
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

2. 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 ROCKET AF：非劣性試験（試験 11630）

（外国人データ）[18)]

試験名	ROCKET AF
試験デザイン	前向き、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イベント主導型並行群間比較試験
対象	非弁膜症性心房細動患者 14264 例（心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病のうち 2 つ以上のリスクを有する、又は虚血性脳卒中/TIA/全身性塞栓症の既往を有する患者）
目的	有効性におけるリバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性を検証すること
方法	 ・ リバーロキサバン 20mg（クレアチニンクリアランス 30-49mL/min の患者には 15mg）及びワルファリンプラセボ、あるいは用量調節ワルファリン（目標 PT-INR：2.0-3.0）及びリバーロキサバンプラセボを 1 日 1 回投与し、最長 42 ヵ月間観察した。
主な選択基準	脳卒中又は全身性塞栓症の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者
主な除外基準	1. 血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症、人工心臓弁を有する者 2. 可逆性の疾患（例：甲状腺機能亢進症、肺塞栓症、最近の手術、心筋梗塞など）による一過性心房細動であるもの。 3. 心房粘液腫あるいは左心室血栓を合併しているもの。 4. クレアチニンクリアランスの計算値（Cockcroft-Gault の式により算出）が 30mL/min 未満のもの。
有効性評価項目	【主要評価項目】 ・脳卒中又は全身性塞栓症 【副次評価項目】 ・脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死 ・脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死 ・個々のイベント ・重篤な後遺障害の原因となる脳卒中（modified Rankin Scale：3～5 点） ・全死亡
安全性主要評価項目	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* *：「**Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ**」の頁を参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 572.2 日、ワルファリン群 579.9 日
解析計画	有効性主要評価項目について、プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性［非劣性マージン 1.46、片側有意水準 0.025、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］が検証された場合、次の順序で閉検定手順を実施し、優越性を検討した［両側有意水準 0.05、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）］。①有効性主要評価項目、②有効性副次評価項目 1（脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死）、③有効性副次評価項目 2（脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死）、④全死亡（ここまでは安全性解析対象集団/治験薬投与下で実施）、⑤全死亡（ITT 解析対象集団/全試験期間）。 安全性は、安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）のデータに基づき、Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）を用いて投与群間の比較を行った。 事前に計画されたサブグループ解析として、年齢、腎機能、体重、糖尿病、心不全の有無などのリスク因子別に解析を行った。

【有効性】

有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）の発症率は、リバーロキサバン群 1.7%/年、ワルファリン群 2.2%/年であり、リバーロキサバンのワルファリンに対する非劣性が検証された（ハザード比 0.79［95%信頼区間：0.66-0.96］，非劣性マージン 1.46，p＜0.001）。

非劣性が検証されたことから、優越性について、事前に規定した安全性解析対象集団/治験薬投与下での有効性主要評価項目の発症について解析した。その結果、事象発症率は、リバーロキサバン群 1.7%/年、ワルファリン群 2.2%/年であり、有意な差が認められた（ハザード比 0.79［95%信頼区間：0.65-0.95］，優越性 p=0.02）。

なお、補足的有効性解析として、ITT 集団について感度分析を行ったところ、有効性主要評価項目の発症率は、リバーロキサバン群 2.1%/年、ワルファリン群 2.4%/年であり（ハザード比 0.88［95%信頼区間：0.75-1.03］）、ワルファリン群に対する非劣性が示されたが（p＜0.001）、優越性は認められなかった（p=0.12）。

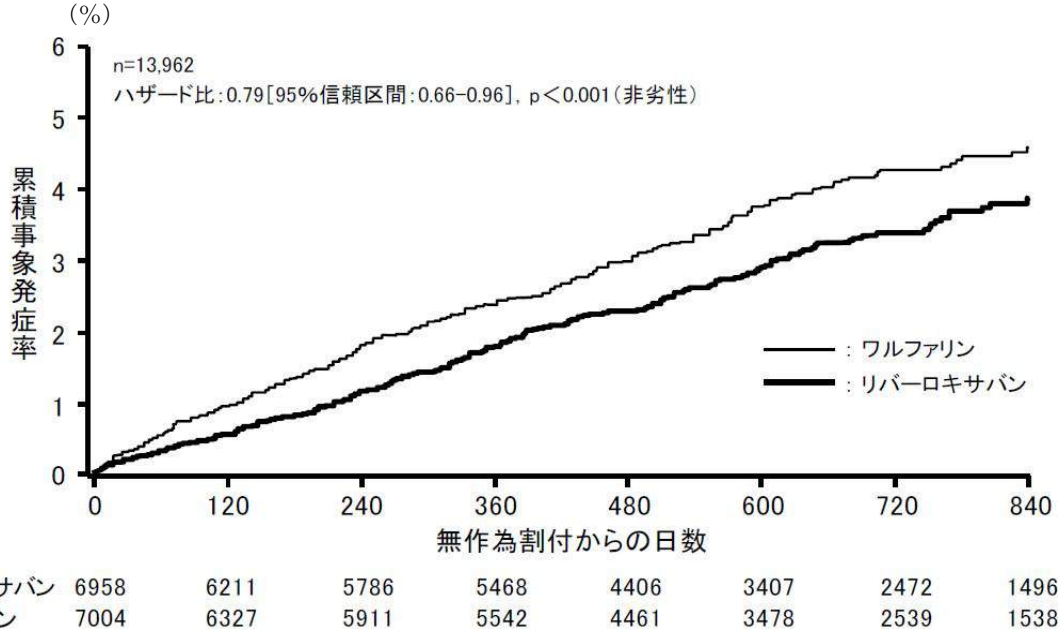
この理由として、治験薬投与中止後における有効性主要評価項目の発症が、ワルファリン群に比べリバーロキサバン群で多く、優越性における統計学的有意性が維持されなかったためと考えられた。

有効性主要評価項目（全試験期間を通じた解析）

	事象発症率（%/年）		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値	
	リバーロキサバン	ワルファリン		非劣性	優越性
プロトコール適合集団 治験薬投与下	1.7 (188/6958)	2.2 (241/7004)	0.79 [0.66-0.96]	＜0.001	
安全性解析対象集団治験薬投与下	1.7 (189/7061)	2.2 (243/7082)	0.79 [0.65-0.95]		0.02
ITT 集団 全試験期間	2.1 (269/7081)	2.4 (306/7090)	0.88 [0.75-1.03]	＜0.001	0.12
ITT 集団 治療薬投与下	1.7 (188)	2.2 (240)	0.79 [0.66-0.96]		0.02
ITT 集団 治験薬投与中止後	4.7 (81)	4.3 (66)	1.10 [0.79-1.52]		0.58

( )内は事象発症例数/症例数又は事象発症例数を示す
Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）。なお、ITT 集団における治験薬投与下及び中止後は post hoc 解析
p 値は非劣性：片側検定、優越性：両側検定

有効性主要評価項目の累積発症率
（脳卒中又は全身性塞栓症）



症例数：								
リバーロキサバン	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
ワルファリン	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538

プロトコール適合集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性評価項目の詳細

	事象発症例数（%/年）		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
	リバーロキサバン (n=7061)	ワルファリン (n=7082)		
有効性副次評価項目 1 [a]	346 (3.11)	410 (3.63)	0.86 [0.74-0.99]	0.034
有効性副次評価項目 2 [b]	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 [0.74-0.96]	0.010
有効性副次評価項目				
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 [0.70-1.03]	0.092
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)	0.59 [0.37-0.93]	0.024
虚血性脳卒中（脳梗塞）	149 (1.34)	161 (1.42)	0.94 [0.75-1.17]	0.581
全身性塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 [0.09-0.61]	0.003
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)	0.81 [0.63-1.06]	0.121
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)	0.89 [0.73-1.10]	0.289
全死亡	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 [0.70-1.02]	0.073

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）
p 値は両側検定
a 脳卒中、全身性塞栓症又は心血管死
b 脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率は、リバーロキサバン群14.9%/年、ワルファリン群14.5%/年であった（ハザード比1.03［95%信頼区間:0.96-1.11］）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血のうち、2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血の発現率は、リバーロキサバン群 2.8%/年、ワルファリン群 2.3%/年（ハザード比 1.22［95%信頼区間：1.03-1.44］）、2 単位以上の輸血が必要な出血は、それぞれ 1.6%/年、1.3%/年（ハザード比 1.25［95%信頼区間：1.01-1.55］）であった。一方、頭蓋内出血はリバーロキサバン群で 0.5%/年、ワルファリン群で 0.7%/年（ハザード比 0.67［95%信頼区間：0.47-0.93］）、死因となった出血は、それぞれ 0.2%/年、0.5%/年（ハザード比 0.50［95%信頼区間：0.31-0.79］）であった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数（%/年）		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
	リバーロキサバン (n=7111)	ワルファリン (n=7125)		
安全性主要評価項目	1475(14.9)	1449(14.5)	1.03 [0.96-1.11]	0.44
重大な出血	395 (3.6)	386 (3.4)	1.04 [0.90-1.20]	0.58
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	305 (2.8)	254 (2.3)	1.22 [1.03-1.44]	0.02
2 単位以上の輸血が必要な出血	183 (1.6)	149 (1.3)	1.25 [1.01-1.55]	0.04
重要な臓器における出血	91 (0.8)	133 (1.2)	0.69 [0.53-0.91]	0.007
頭蓋内出血	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 [0.47-0.93]	0.02
死因となった出血	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 [0.31-0.79]	0.003
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1185(11.8)	1151(11.4)	1.04 [0.96-1.13]	0.35

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）
p 値は両側検定

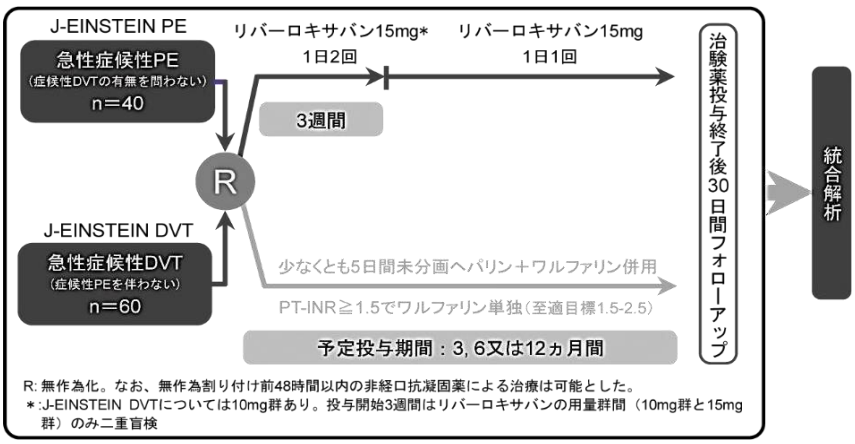
以上、国内第Ⅲ相試験で得られた成績を、国外第Ⅲ相試験の成績と比較したところ、両試験の成績は有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目について同様であり、その他の有効性及び安全性の成績においても一貫性が示された。

注）●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
本剤の承認用法及び用量は、「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。」である。

〈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〉

【成人】

1．国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 J-EINSTEIN PE 及び DVT[19)~21)]

<table>
<tr><td>試験名</td><td>J-EINSTEIN PE（試験 15960）</td><td>J-EINSTEIN DVT（試験 14568）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="2">多施設共同、無作為化、非盲検（J-EINSTEIN DVT の投与開始 3 週間はリバーロキサバン用量群間のみ二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人の急性症候性 PE 患者（症候性 DVT の有無を問わない）40 例</td><td>日本人の急性症候性 DVT 患者（症候性 PE を伴わない）60 例</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>日本人の急性症候性 PE 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を未分画ヘパリン/ワルファリンと比較検討すること</td><td>日本人の急性症候性 DVT 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を未分画ヘパリン/ワルファリンと比較検討すること</td></tr>
<tr><td>方法</td><td colspan="2">

・リバーロキサバン群は、初期 3 週間はリバーロキサバン（J-EINSTEIN PE：15mg、J-EINSTEIN DVT：10*又は 15mg）を 1 日 2 回、その後は 15mg を 1 日 1 回食後経口投与とした。
・未分画ヘパリン/ワルファリン群は、少なくとも初期 5 日間は未分画ヘパリン〔aPTT が正常対照の 1.5 - 2.5 倍で用量調節〕を静脈内投与し、ワルファリンカリウム経口投与との併用下で PT-INR が 2 回連続で 1.5 以上となった後、ワルファリンカリウム単独投与（目標 PT-INR：1.5-2.5）とした。
・予定投与期間は、個々の患者のリスク評価及び出血の可能性に基づき、無作為割付時に医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月間とされた。
・投与終了後 30 日間をフォローアップ期間とした。
*10mg1 日 2 回群は、15mg1 日 2 回投与の安全性を確認する目的で設定された。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの</td><td>症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td colspan="2">・現在の PE/DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、血栓溶解剤による治療を受けている
・PE/DVT 以外のビタミン K 拮抗薬の適応がある
・無作為割付前 48 時間を超える治療用量のヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）
・フォンダパリヌクスの投与
・無作為割付前 2 回以上のビタミン K 拮抗薬投与
・クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満
・臨床的に問題となる肝障害（急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変など）又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超える</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td colspan="2">【主要評価項目】
症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的及び致死的）の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕
【副次評価項目】
・治験薬投与開始 21 日後の血栓退縮効果*
・治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化
・治験薬予定投与期間中の症候性 VTE 又は無症候性の血栓像の悪化の複合
* VTE 患者での画像診断に基づく血栓退縮については、メタアナリシスや臨床試験において、症候性 VTE の再発と相関することが示されている。</td></tr>
</table>

安全性主要評価項目	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* *：「**Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ**」の頁を参照	
平均投与期間	リバーロキサバン群 204.7 日、 未分画ヘパリン/ワルファリン群 213.0 日	リバーロキサバン 10/15 群 191.8 日、 15/15 群 186.8 日、 未分画ヘパリン/ワルファリン群 192.1 日
解析計画	事前に両試験データの統合解析を行うことが規定されていた。有効性及び安全性主要評価項目に対して、イベント発現割合の点推定値と 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。また両群間の発現頻度の差についても点推定値及び 95%信頼区間を算出した。	

（ｉ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN PE 及び DVT〕の統合解析 [21)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までにリバーロキサバン 15/15 群の DVT 患者 1 例（1.8%）に認められ、リバーロキサバン 10/15 群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。

有効性主要評価項目

〔J-EINSTEIN PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発症例数(%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=23)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=55)	全用量 (n=78)	
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	1 (1.8)*	1 (1.3)	0 (0.0)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）
*症候性 VTE の再発は、J-EINSTEIN DVT 試験の 15/15 群において 25 例中 1 例（4.0%）に認められ、J-EINSTEIN PE 試験の 15/15 群 30 例中には認められなかった。

また、有効性副次評価項目に関連する血栓の評価において、治験薬投与開始 21 日後に血栓消失が認められた症例の割合は、リバーロキサバン 10/15 群で 17.4%、リバーロキサバン 15/15 群で 30.8%、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 15.8%であり、予定投与期間終了時では、リバーロキサバン 10/15 群で 50.0%、リバーロキサバン 15/15 群で 66.7%、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 31.6%であった。

有効性副次評価項目（治験薬投与開始 21 日後の血栓退縮効果及び治験薬投与開始 21 日後の血栓退縮効果治験薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化）

〔J-EINSTEIN PE 及び DVT の統合データ〕

	症例数（%）			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回	全用量	
投与開始 21 日後	(n=23)	(n=52)	(n=75)	(n=19)
改善（血栓消失含む）	18 (78.3)	45 (86.5)	63 (84.0)	17 (89.5)
血栓消失	4 (17.4)	16 (30.8)	20 (26.7)	3 (15.8)
変化なし	4 (17.4)	5 (9.6)	9 (12.0)	2 (10.5)
悪化	1 (4.3)	2 (3.8)	3 (4.0)	0 (0.0)
予定投与期間終了時	(n=20)	(n=51)	(n=71)	(n=19)
改善（血栓消失含む）	20 (100.0)	48 (94.1)	68 (95.8)	17 (89.5)
血栓消失	10 (50.0)	34 (66.7)	44 (62.0)	6 (31.6)
変化なし	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (2.8)	1 (5.3)
悪化	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.4)	1 (5.3)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）
圧迫超音波検査（CUS）及びスパイラル CT スキャン（sCT）結果の統合評価：
「血栓消失」：下肢及び肺のいずれにも血栓を認めない
「改善」：下肢・肺いずれも改善、又はいずれかが改善し他方の悪化なし
「変化なし」：下肢・肺いずれも変化なし
「悪化」：下肢・肺いずれかが悪化

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、リバーロキサバン 10/15 群で 13.6%、リバーロキサバン 15/15 群で 5.5%、未分画ヘパリン/ワルファリン群では 5.3%であった。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、リバーロキサバン群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

安全性主要評価項目の詳細

〔J-EINSTEINPE 及び DVT の統合データ〕

	事象発現例数(%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=19)
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=22)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=55)	全用量 (n=77)	
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	3 (13.6)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (5.3)
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)	3 (5.5)	6 (7.8)	1 (5.3)
上部消化管出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (4.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0 (0.0)
肉眼的血尿	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (5.3)
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (4.5)	1 (1.8)	2 (2.6)	0 (0.0)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●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
本剤の成人における承認用法及び用量は、「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。」である。

（ⅱ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN PE〕[19)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までにリバーロキサバン群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

有効性主要評価項目

	事象発症例数(%)	
	リバーロキサバン(n=30)	未分画ヘパリン /ワルファリン (n=7)
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	0

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）

【安全性】

安全性主要評価項目（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、リバーロキサバン群 30 例中 1 例（3.3%）に認められた。未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。
安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、リバーロキサバン群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数(%)	
	リバーロキサバン (n=30)	未分画ヘパリン /ワルファリン (n=7)
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	1 (3.3)	0
重大な出血	0 (0.0)	0
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1 (3.3)	0
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (3.3)	0

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●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
本剤の成人における承認用法及び用量は、「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。」である。

（ⅲ）国内第Ⅲ相試験〔J-EINSTEIN DVT〕[20)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）は、予定投与期間終了までにリバーロキサバン 15/15 群で 1 例（4.0%）に認められ、リバーロキサバン 10/15 群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群では認められなかった。

有効性主要評価項目

	事象発症例数(%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=12)
	10mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=23)	15mg 1 日 2 回/15mg 1 日 1 回 (n=25)	全用量 (n=48)	
症候性 VTE の再発	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は12 ヵ月間）

【安全性】

安全性主要評価項目（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、リバーロキサバン 10/15 群で3 例（13.6%）、15/15 群で2 例（8.0%）、未分画ヘパリン/ワルファリン群で 1 例（8.3%）に認められた。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血は、リバーロキサバン群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

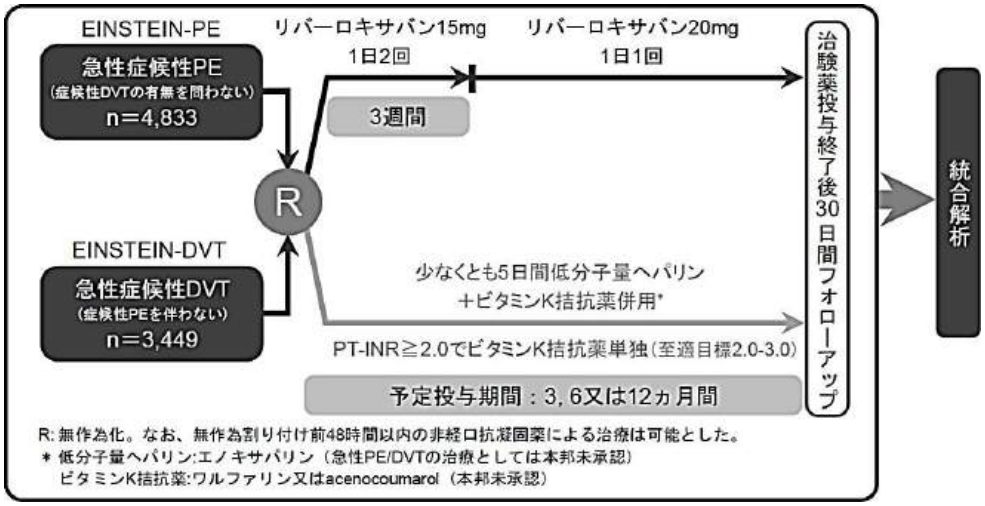
安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数(%)			
	リバーロキサバン			未分画ヘパリン/ワルファリン (n=12)
	10mg1日2回/15mg1日1回 (n=22)	15mg1日2回/15mg1日1回 (n=25)	全用量 (n=47)	
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	3 (13.6)	2 (8.0)	5 (10.6)	1 (8.3)
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)	5 (10.6)	1 (8.3)
上部消化管出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (4.5)	1 (4.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
肉眼的血尿	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●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
本剤の成人における承認用法及び用量は、「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。」である。

2. 国外第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 EINSTEIN-PE 及び DVT：非劣性試験（外国人データ）[22),23),24)]

試験名	EINSTEIN-PE（試験 11702-PE）	EINSTEIN-DVT（試験 11702-DVT）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較、イベント主導型、非劣性検証試験	
対象	急性症候性 PE 患者（症候性 DVT の有無を問わない）4833 例	急性症候性 DVT 患者（症候性 PE を伴わない）3449 例
目的	急性症候性 PE 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬と比較検討すること	急性症候性 DVT 患者におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬と比較検討すること
方法	 ・リバーロキサバン群は、初期 3 週間はリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回、その後は 20mg を 1 日 1 回食後経口投与とした。 ・低分子量ヘパリン/ビタミン K 拮抗薬（VKA）群は、少なくとも初期 5 日間はエノキサパリンナトリウム 1mg/kg を 1 日 2 回皮下投与し、ビタミン K 拮抗薬経口投与との併用下で PT-INR が 2 回連続で 2.0 以上となった後、ビタミン K 拮抗薬単独投与（目標 PT-INR：2.0-3.0）とした。 ・予定投与期間は、個々の患者のリスク評価及び出血の可能性に基づき、無作為割付時に医師の判断により 3、6 又は 12 ヵ月間とされた。	
主な選択基準	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断されたもの	症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断されたもの
主な除外基準	・現在の PE/DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、血栓溶解剤による治療を受けている ・PE/DVT 以外のビタミン K 拮抗薬の適応がある ・無作為割付前 48 時間を超える治療用量のヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）/フォンダパリヌクスの投与 ・無作為割付前 2 回以上のビタミン K 拮抗薬投与 ・クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満 ・臨床的に問題となる肝障害（急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変など）又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超える	
有効性評価項目	【主要評価項目】 症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的及び致死的）の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕 【副次評価項目】 ・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕又は全死亡の複合 ・有効性主要評価項目の各構成要素又は重大な出血の複合 ・有効性主要評価項目の各構成要素、重大な出血、心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合	
安全性評価項目	【主要評価項目】 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* *：「**Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ**」の頁を参照 【副次評価項目】 ・全死亡 ・心血管事象（心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中又は非中枢神経系塞栓症） ・臨床検査値	

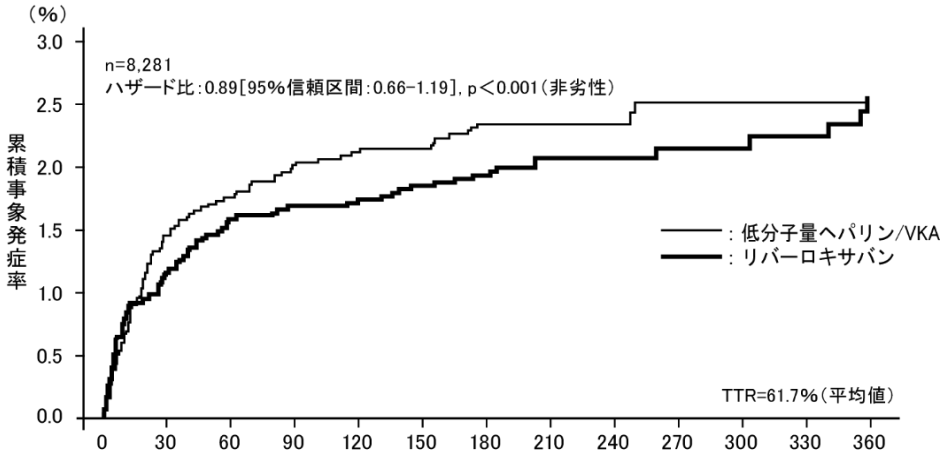
平均 投与期間	リバーロキサバン群 216.9 日 低分子量ヘパリン/VKA 群 214.9 日	リバーロキサバン群 194.4 日 低分子量ヘパリン/VKA 群 188.2 日
解析計画	事前に両試験データの統合解析を行うことが規定されていた。有効性の解析は事前に規定された ITT 解析対象集団/予定投与期間、安全性の解析は事前に規定された安全性解析対象集団/治験薬投与下でのデータに基づき実施した。有効性主要評価項目について、リバーロキサバンの低分子量ヘパリン/VKA に対する非劣性［非劣性マージン 1.75、片側有意水準 0.025、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）］を検証した。有効性主要評価項目の非劣性が検証された場合、次の順序で閉検定手順を実施し、優越性を検討した［両側有意水準 0.05、予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）およびインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）］。①安全性主要評価項目、②重大な出血。 事前に規定したサブグループ解析として、年齢、体重、腎機能、Fragile（年齢＞75 歳、CLcr＜50mL/min、体重＜50kg のいずれかに該当）、がんなどのリスク因子、無作為化前の非経口抗凝固薬の使用別に解析した。	

(ⅰ)国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-PE 及び DVT：非劣性試験〕の統合解析（外国人データ）[24]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、リバーロキサバン群 2.1%、低分子量ヘパリン/VKA 群 2.3%であり、急性症候性 VTE（症候性 DVT あるいは症候性 PE）患者における有効性について、リバーロキサバンの低分子量ヘパリン/VKA に対する非劣性が検証された（ハザード比 0.89［95%信頼区間：0.66-1.19］，非劣性マージン 1.75；p＜0.001）。

有効性主要評価項目の累積発症率（症候性 VTE の再発）
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕



症例数:													
リバーロキサバン	4,150	4,018	3,969	3,924	3,604	3,579	3,283	1,237	1,163	1,148	1,102	1,034	938
低分子量ヘパリン/VKA	4,131	3,932	3,876	3,826	3,523	3,504	3,236	1,215	1,149	1,109	1,071	1,019	939

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細

〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

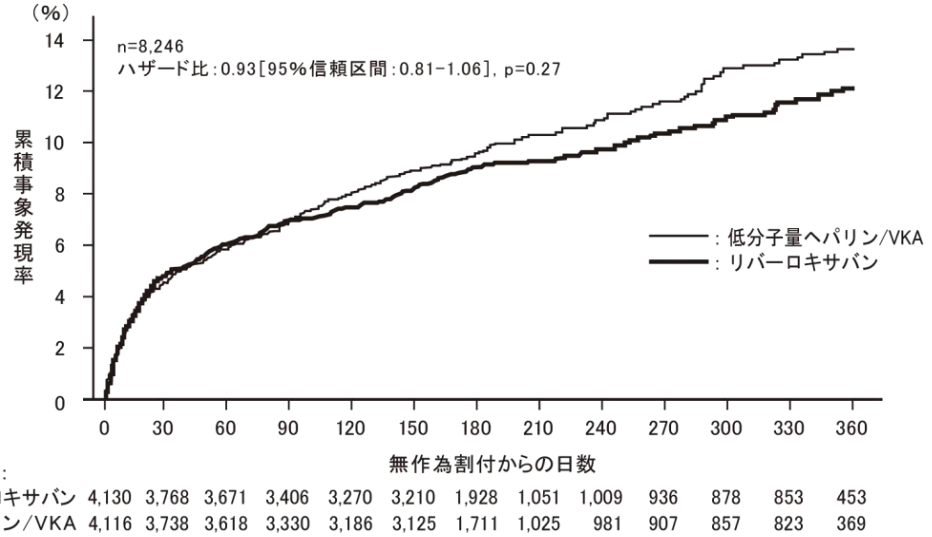
	事象発症例数(%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4150)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=4131)	
症候性 VTE の再発	86 (2.1)	95 (2.3)	0.89 [0.66-1.19]
症候性 PE	43 (1.0)	38 (0.9)	—
PE（死亡）*	15 (0.4)	13 (0.3)	—
症候性 DVT	32 (0.8)	45 (1.1)	—
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）
*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

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 9.4%、低分子量ヘパリン/VKA 群 10.0%で、優越性は示されなかった（ハザード比 0.93［95%信頼区間：0.81-1.06］，p=0.27）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、リバーロキサバン群 1.0%、低分子量ヘパリン/VKA 群 1.7%であった（ハザード比 0.54［95%信頼区間：0.37-0.79］）。

安全性主要評価項目の累積発現率
（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）
〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

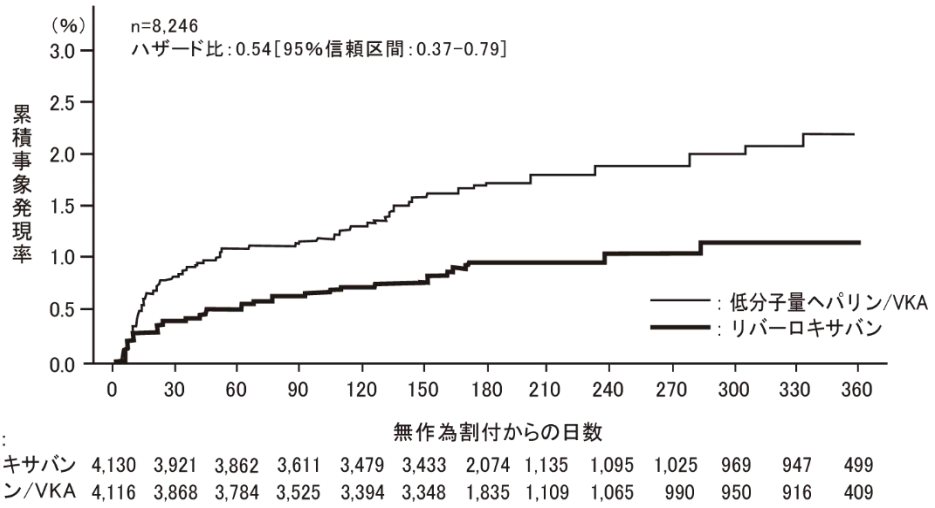


症例数:													
リバーロキサバン	4,130	3,768	3,671	3,406	3,270	3,210	1,928	1,051	1,009	936	878	853	453
低分子量ヘパリン/VKA	4,116	3,738	3,618	3,330	3,186	3,125	1,711	1,025	981	907	857	823	369

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）

〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕



症例数:													
リバーロキサバン	4,130	3,921	3,862	3,611	3,479	3,433	2,074	1,135	1,095	1,025	969	947	499
低分子量ヘパリン/VKA	4,116	3,868	3,784	3,525	3,394	3,348	1,835	1,109	1,065	990	950	916	409

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の詳細

〔EINSTEIN-PE 及び DVT の統合データ〕

	事象発現例数（%）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=4130)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4116)	
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	388 (9.4)	412 (10.0)	0.93 [0.81-1.06]
重大な出血	40 (1.0)	72 (1.7)	0.54 [0.37-0.79]
死因となった出血	3 (＜0.1)	8 (0.2)	—
頭蓋内	2 (＜0.1)	4 (＜0.1)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
重要な臓器における出血	10 (0.2)	27 (0.7)	—
頭蓋内	3 (＜0.1)	9 (0.2)	—
後腹膜	1 (＜0.1)	7 (0.2)	—
眼内	3 (＜0.1)	3 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	4 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは 2 単位以上の輸血が必要な出血	27 (0.7)	37 (0.9)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	357 (8.6)	357 (8.7)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）及びインデックスイベント（DVT のみ、又は DVT の有無を問わない PE）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

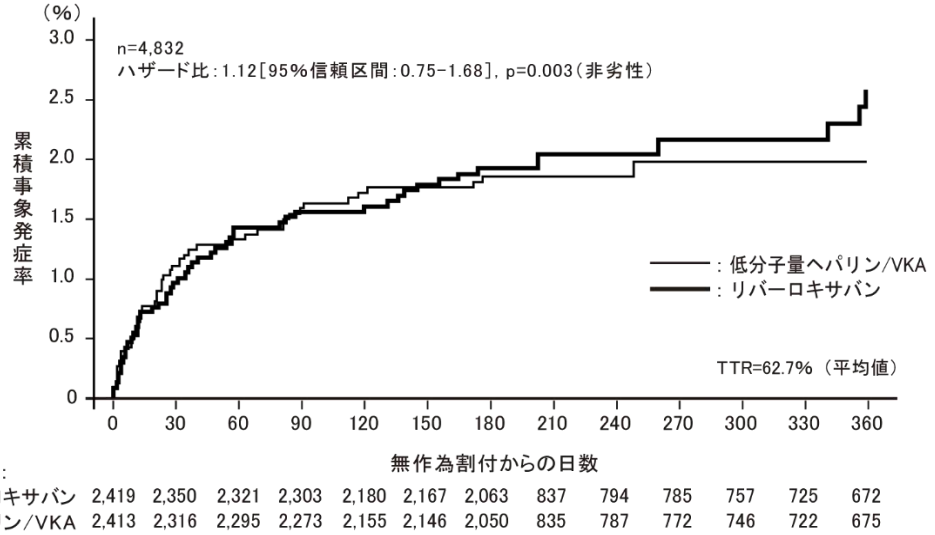
（ⅱ）国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-PE：非劣性試験〕（外国人データ）[22)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、リバーロキサバン群 2.1%、低分子量ヘパリン/VKA 群 1.8%であり、リバーロキサバンの低分子量ヘパリン/VKA に対する非劣性が検証された（ハザード比 1.12［95%信頼区間：0.75-1.68］，非劣性マージン 2.0，p=0.003）。

有効性主要評価項目の累積発症率

〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



症例数：													
リバーロキサバン	2,419	2,350	2,321	2,303	2,180	2,167	2,063	837	794	785	757	725	672
低分子量ヘパリン/VKA	2,413	2,316	2,295	2,273	2,155	2,146	2,050	835	787	772	746	722	675

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細

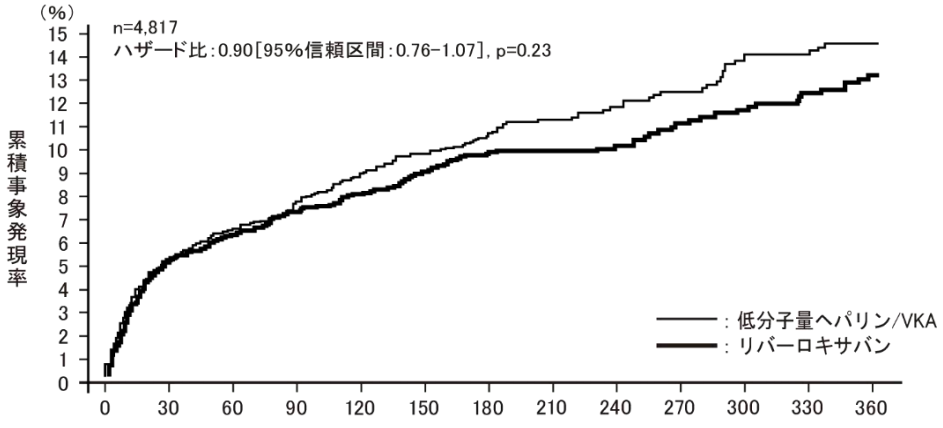
	事象発症例数（%）		ハザード比［95%信頼区間］
	リバーロキサバン (n=2419)	低分子量ヘパリン/VKA (n=2413)	
症候性 VTE の再発	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 [0.75-1.68]
症候性 PE	23 (1.0)	20 (0.8)	—
PE（死亡）*	11 (0.5)	7 (0.3)	—
症候性 DVT	18 (0.7)	17 (0.7)	—
症候性 PE 及び DVT の併発	0 (0.0)	2 (＜0.1)	—

ITT 解析対象集団/予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）
*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

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 10.3%、低分子量ヘパリン/VKA 群 11.4%で、優越性は示されなかった（ハザード比 0.90［95%信頼区間：0.76-1.07］，p=0.23）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、リバーロキサバン群 1.1%、低分子量ヘパリン/VKA 群 2.2%であった（ハザード比 0.49［95%信頼区間：0.31-0.79］）。

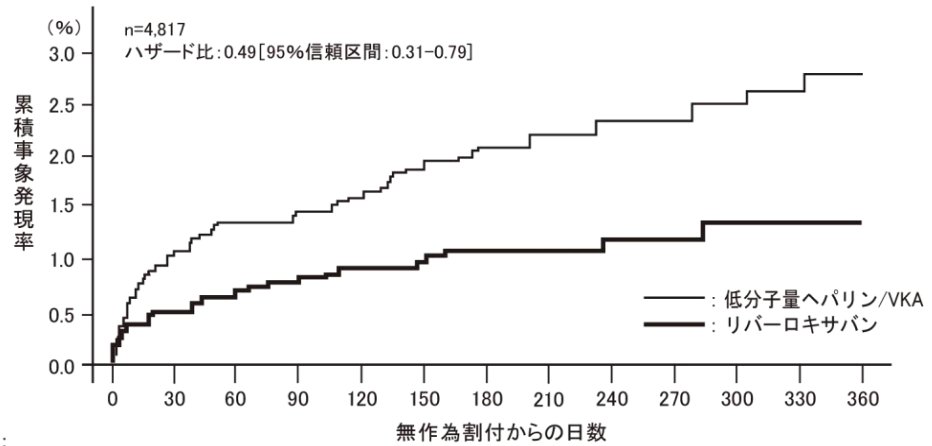
安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）



症例数:													
リバーロキサバン	2,412	2,183	2,133	2,024	1,953	1,913	1,211	696	671	632	600	588	313
低分子量ヘパリン/VKA	2,405	2,184	2,115	1,990	1,923	1,887	1,092	687	660	620	589	574	251

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）



症例数:													
リバーロキサバン	2,412	2,281	2,248	2,156	2,091	2,063	1,317	761	735	700	669	659	350
低分子量ヘパリン/VKA	2,405	2,270	2,224	2,116	2,063	2,036	1,176	746	719	680	658	642	278

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数（%）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=2412)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=2405)	
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	249 (10.3)	274 (11.4)	0.90 [0.76-1.07]
重大な出血	26 (1.1)	52 (2.2)	0.49 [0.31-0.79]
死因となった出血	2 (＜0.1)	3 (0.1)	—
頭蓋内	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
重要な臓器における出血	7 (0.3)	26 (1.1)	—
頭蓋内	1 (＜0.1)	10 (0.4)	—
後腹膜	1 (＜0.1)	7 (0.3)	—
眼内	2 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
心臓周囲	0 (0.0)	2 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	3 (0.1)	—
副腎	1 (＜0.1)	0 (0.0)	—
肺	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	—
腹部	1 (＜0.1)	2 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは 2 単位以上の輸血が必要な出血	17 (0.7)	26 (1.1)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	228 (9.5)	235 (9.8)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

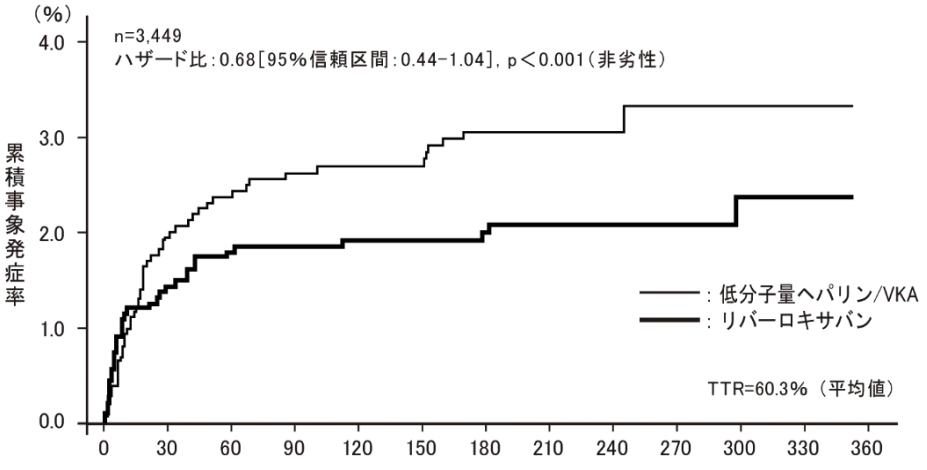
注）●静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制
本剤の成人における承認用法及び用量は、「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

（iii）国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-DVT：非劣性試験〕（外国人データ）[23)]

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性VTEの再発）の発症割合は、リバーロキサバン群2.1%、低分子量ヘパリン/VKA群3.0%であり、リバーロキサバンの低分子量ヘパリン/VKAに対する非劣性が検証された（ハザード比0.68［95%信頼区間：0.44-1.04］，非劣性マージン2.0；p＜0.001）。

有効性主要評価項目の累積発症率
〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



症例数:													
リバーロキサバン	1,731	1,668	1,648	1,621	1,424	1,412	1,220	400	369	363	345	309	266
低分子量ヘパリン/VKA	1,718	1,616	1,581	1,553	1,368	1,358	1,186	380	362	337	325	297	264

ITT解析対象集団/予定投与期間（3、6又は12ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6又は12ヵ月）を層とした層別Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

有効性主要評価項目の詳細

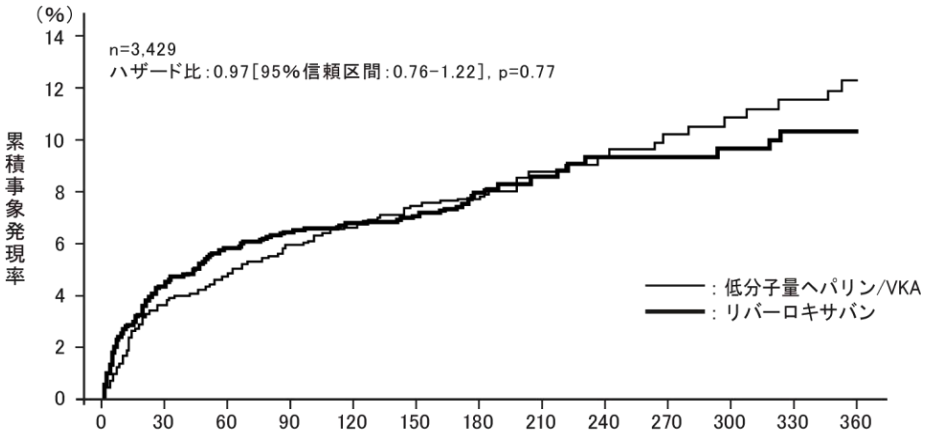
	事象発症例数（%）		ハザード比[95%信頼区間]
	リバーロキサバン(n=1731)	低分子量ヘパリン/VKA(n=1718)	
症候性VTEの再発	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 [0.44-1.04]
症候性PE	20 (1.2)	18 (1.0)	—
PE（死亡）*	4 (0.2)	6 (0.3)	—
症候性DVT	14 (0.8)	28 (1.6)	—
症候性PE及びDVTの併発	1 (＜0.1)	0 (0.0)	—

ITT解析対象集団/予定投与期間（3、6又は12ヵ月）
解析方法：予定投与期間（3、6又は12ヵ月）を層とした層別Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）
*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

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 8.1%、低分子量ヘパリン/VKA 群 8.1%で、優越性は示されなかった（ハザード比 0.97［95%信頼区間：0.76-1.22］，p=0.77）。安全性主要評価項目の構成要素である重大な出血の発現割合は、リバーロキサバン群 0.8%、低分子量ヘパリン/VKA 群 1.2%であった（ハザード比 0.65［95%信頼区間：0.33-1.28］）。

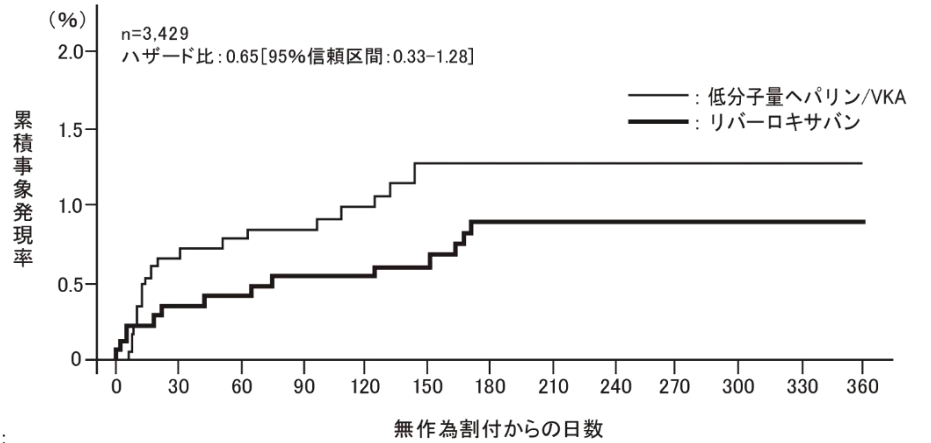
安全性主要評価項目の累積発現率
（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）



症例数：													
リバーロキサバン	1,718	1,585	1,538	1,382	1,317	1,297	715	355	338	304	278	265	140
低分子量ヘパリン/VKA	1,711	1,554	1,503	1,340	1,263	1,238	619	338	321	287	268	249	118

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

安全性主要評価項目の構成要素の累積発現率（重大な出血）



症例数：													
リバーロキサバン	1,718	1,640	1,614	1,455	1,388	1,370	755	374	360	325	300	288	149
低分子量ヘパリン/VKA	1,711	1,598	1,560	1,409	1,331	1,312	659	363	346	310	292	274	131

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

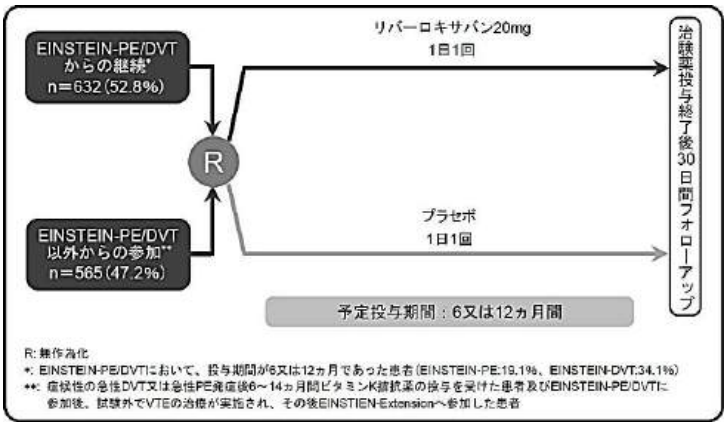
安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数（%）		ハザード比 [95%信頼区間]
	リバーロキサバン (n=1718)	低分子量ヘパリン/ VKA (n=1711)	
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	139 (8.1)	138 (8.1)	0.97 [0.76-1.22]
重大な出血	14 (0.8)	20 (1.2)	0.65 [0.33-1.28]
死因となった出血	1 (＜0.1)	5 (0.3)	—
頭蓋内	0 (0.0)	2 (0.1)	—
消化管/胸部	1 (＜0.1)	3 (0.2)	—
重要な臓器における出血	3 (0.2)	3 (0.2)	—
頭蓋内	2 (0.1)	0 (0.0)	—
後腹膜	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
関節内	0 (0.0)	1 (＜0.1)	—
眼内	1 (＜0.1)	1 (＜0.1)	—
2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血あるいは 2 単位以上の輸血が必要な出血	10 (0.6)	12 (0.7)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	129 (7.5)	122 (7.1)	—

安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）
解析方法：予定投与期間（3、6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群及びベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無）

注）●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
本剤の成人における承認用法及び用量は、「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。」である。

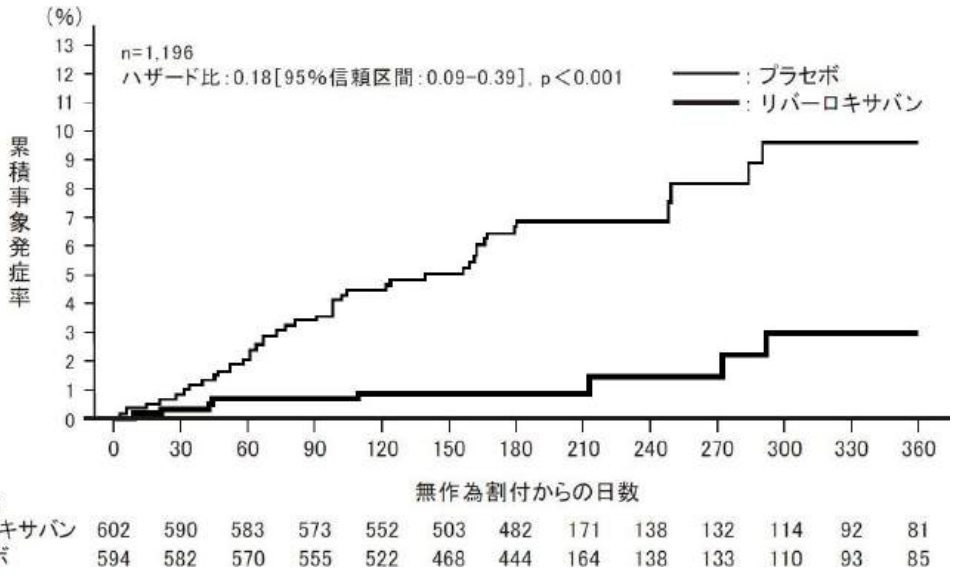
3. 国外第Ⅲ相長期投与試験 EINSTEIN-Extension：優越性試験（試験 11899）（外国人データ）[25)]

試験名	EINSTEIN-Extension
試験 デザイン	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、イベント主導型、優越性検証試験
対象	症候性 PE 患者又は症候性 DVT 患者（6-14 ヵ月の抗凝固薬投与歴がある）1197 例
目的	症候性 PE 又は症候性 DVT 患者における、症候性 VTE の長期再発抑制に対するリバーロキサバンの有効性と安全性をプラセボと比較検討すること。
方法	 ・リバーロキサバン 20mg あるいはプラセボ錠を 1 日 1 回投与した。 ・予定投与期間は、無作為割付時に医師の判断により 6 又は 12 ヵ月間とされた。 ・投与終了後 30 日間をフォローアップ期間とした。
主な選択基準	・EINSTEIN-PE/DVT において、投与期間が 6 又は 12 ヵ月であったもの ・症候性の急性 DVT 又は急性 PE 発症後 6～14 ヵ月間ビタミン K 拮抗薬の投与を受けたもの ・EINSTEIN-PE/DVT に参加後、試験外で VTE の治療が実施され、その後 EINSTEIN-Extension へ参加したもの
主な除外基準	・DVT 又は PE 以外のビタミン K 拮抗薬の適応があるもの ・試験対象として診断されたイベント（index イベント）に対して抗凝固薬による治療が必要なもの ・活動性出血又は高い出血リスクがあるもの ・クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満のもの ・臨床的に問題となる肝障害（例：急性肝炎、慢性の活動性肝炎、肝硬変）、又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えるもの
有効性 評価項目	【主要評価項目】 症候性 VTE の再発〔症候性 DVT 又は症候性 PE の複合（ただし PE の可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）〕 【副次評価項目】 ・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕又は全死亡の複合 ・症候性 VTE〔症候性 DVT 又は症候性 PE（非致死的）〕、全死亡、虚血性脳卒中又は心筋梗塞の複合 ・総合有用性評価（有効性主要評価項目の各構成要素又は重大な出血の複合）
安全性 評価項目	【主要評価項目】 重大な出血* 【副次評価項目】 ・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* ・全死亡 ・心血管事象 *：「Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照
平均投与期間	リバーロキサバン群 189.5 日、プラセボ群 189.5 日
解析計画	有効性主要評価項目について、ITT 解析対象集団/予定投与期間のデータに基づき、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性［両側有意水準 0.05、予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群、前治療（リバーロキサバン又は VKA））］を検証した。安全性は、安全性解析対象集団/治験薬投与下のデータに基づき、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間の比較を行ったが、プラセボ群で重大な出血が発現しなかったため、exact log rank 検定を用いた。

【有効性】

有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発症割合は、リバーロキサバン群 1.3%、プラセボ群 7.1%であり、症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE）の再発抑制について、リバーロキサバンのプラセボに対する優越性が検証された（ハザード比 0.18［95%信頼区間：0.09-0.39］，p＜0.001）。

有効性主要評価項目の累積発症率
〔症候性静脈血栓塞栓症（VTE）の再発〕



症例数:													
リバーロキサバン	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
プラセボ	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

ITT 解析対象集団
解析方法：予定投与期間（6 又は 12 ヵ月）を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル［共変量：投与群及び前治療（リバーロキサバン又は VKA）］

【安全性】

安全性主要評価項目（重大な出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 0.7%、プラセボ群 0.0%であった。リバーロキサバン群で認められた 4 例中 3 例は消化管出血、1 例は月経過多であった。

安全性評価項目の詳細

	事象発現例数（%）	
	リバーロキサバン (n=598)	プラセボ (n=590)
副次評価項目 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	36 (6.0)	7 (1.2)
主要評価項目 重大な出血	4 (0.7)	0 (0.0)
死因となった出血	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な臓器における出血	0 (0.0)	0 (0.0)
2g/dL 以上のヘモグロビン量低下を伴う出血あるいは 2 単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.7)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	32 (5.4)	7 (1.2)

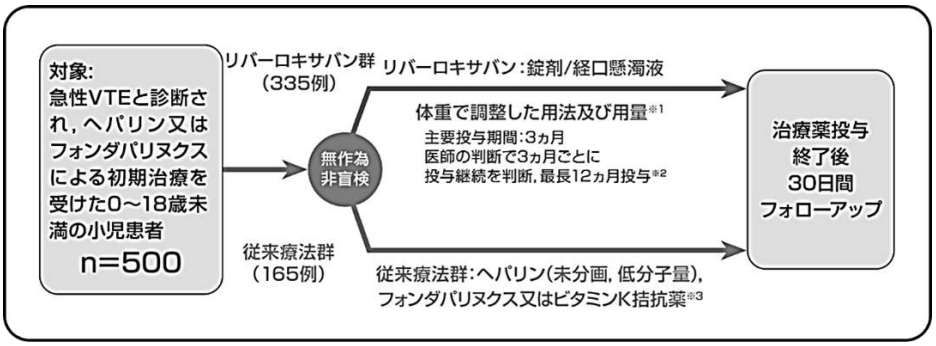
安全性解析対象集団/治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）

注）●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
本剤の成人における承認用法及び用量は、「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。」である。

【小児】

本試験では試験対象とした小児患者数が限られていることから、有効性に関する統計学的な仮説検証を行わなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 EINSTEIN Jr Phase Ⅲ（試験 14372）[26)]

試験名	EINSTEIN Jr Phase Ⅲ
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	小児急性 VTE 患者（18 歳未満）500 例（うち日本人 6 例） ※腎機能に関して、以下の除外基準が設定された。推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m² 未満の患者。1 歳未満の小児は、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超える患者（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR30mL/min/1.73m² 未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上の患者）。
目的	小児急性VTE患者におけるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を従来療法と比較検討すること
方法	 ※1：非日本人成人 VTE 患者にリバーロキサバン 20mg（日本人では 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 ※2：2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の場合、主要投与期間は 1 ヵ月間、延長投与期間は 1 ヵ月間ごとに設定し、最大投与期間は 3 ヵ月間とした ※3：低分子量ヘパリンは「VTE の治療及び再発抑制」に対して、フォンダパリヌクスは「VTE の再発抑制」に対しては本邦未承認 患者は治験薬投与開始前少なくとも 5 日間、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受けることとした。適格基準を満たした患者を初期治療開始から 9 日間以内にリバーロキサバン又は従来療法に 2：1 の比で無作為割付けし、体重で調整した用法及び用量のリバーロキサバン又は従来療法のいずれかを投与した。
主な選択基準	・VTE と確定診断され、治療量域のヘパリン（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受け、少なくとも 90 日間の抗凝固療法を必要とする生後 0 ヵ月から 18 歳未満の小児。ただし、2 歳未満のカテーテル関連 VTE の小児は、少なくとも 30 日間の抗凝固療法を必要とするもの ・6 ヵ月未満は以下に該当する小児 -出生時の月齢が 37 週間以上 -経口／経鼻／胃管摂食の経験が 10 日間以上 -体重が 2600g 以上
主な除外基準	・抗凝固療法が禁忌となる活動性出血あるいは出血リスクを有するもの ・eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満のもの。1 歳未満の小児は、治験実施計画書で規定した 97.5 パーセンタイル血清クレアチニン値を超えるもの（1 歳以上 2 歳未満の日本人小児は、治験実施計画書で規定した eGFR30mL/min/1.73m² 未満に相当する血清クレアチニン値 0.93mg/dL 以上のもの） ・臨床的に問題となる出血リスクがある凝固障害を伴う肝疾患のあるもの、又は ALT が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えるもの、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え直接ビリルビンが全体の 20%を超えるもの ・血小板数が 50×10^9/L 未満のもの ・年齢別 95 パーセンタイル値を超える持続したコントロール不良の高血圧を有するもの ・生命予後が 3 ヵ月未満と考えられる重篤な合併症を有するもの ・CYP3A4 及び P-糖タンパク（P-gp）に対する強力な阻害薬、又は強力な CYP3A4 誘導薬の全身投与が治験薬投与期間中に予定されているもの等

有効性評価項目	【主要評価項目】 症候性 VTE の再発 【副次評価項目】 症候性 VTE の再発又は画像検査上の無症候性の血栓像の悪化 【その他の評価項目】 ・Net clinical benefit（症候性 VTE の再発又は重大な出血） ・画像検査上の無症候性の血栓像の正常化及び悪化
安全性評価項目	【主要評価項目】 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* 【その他の評価項目】 ・重大な出血* ・有害事象 ・死亡 *：「**Ⅴ.5.(1)臨床データパッケージ**」の項を参照
その他の 評価項目	薬物動態、薬力学、ドライシロップの嗜好性及び許容性など
平均投与期間	主要投与期間の平均値（中央値） ・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 リバーロキサバン群：88.0 日（91.0 日），従来療法群：86.7 日（91.0 日） ・2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者 リバーロキサバン群：29.8 日（32.0 日），従来療法群：29.5 日（29.0 日） 全投与期間（主要投与期間及び延長投与期間）の平均値（中央値） ・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 リバーロキサバン群：149.0 日（97.0 日），従来療法群：146.3 日（98.0 日） ・2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者 リバーロキサバン群：60.9 日（58.0 日），従来療法群：62.7 日（63.0 日）
解析計画	有効性の主要な解析は無作為割付けされた全例（有効性解析対象集団）について行い、有効性主要及び副次評価項目について、主要投与期間終了時の集積データにおける投与群ごとの発現頻度を算出した。 安全性の解析は治験薬を少なくとも 1 回投与された患者（安全性解析対象集団）について行い、無作為割付けから治験薬最終投与 2 日後までに発現したすべての出血事象を投与群ごとに集計した。また安全性の主要評価項目である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について、発現割合及び累積発現頻度を算出した。また、各評価項目について、年齢、体重、剤形別に評価した。

【患者背景】

例数(%)	リバーロキサバン群 (n=335)	従来療法群 (n=165)
男性	175 (52.2)	80 (48.5)
人種		
白人	271 (80.9)	124 (75.2)
黒人	13 (3.9)	12 (7.3)
アジア人	20 (6.0)	8 (4.8)
日本人	4 (1.2)	2 (1.2)
その他（報告なし及び複数回答含む）	31 (9.3)	21 (12.7)
年齢(歳)、平均値±標準偏差	11.0±5.8	11.3±5.7
12～18 歳未満	184 (54.9)	92 (55.8)
6～12 歳未満	67 (20.0)	34 (20.6)
2～6 歳未満	47 (14.0)	22 (13.3)
0.5～2 歳未満	21 (6.3)	9 (5.5)
0 ヵ月～0.5 歳未満	16 (4.8)	8 (4.8)
体重(kg)、平均値±標準偏差［範囲］	46.7±29.2［2.7-135.2］	45.7±26.9［3.0-159.7］
インデックス VTE		
脳静脈洞血栓症	74 (22.1)	43 (26.1)
カテーテル関連 VTE	90 (26.9)	37 (22.4)
非カテーテル関連 VTE	171 (51.0)	85 (51.5)
症候性 VTE	271 (80.9)	136 (82.4)
病因		
持続性危険因子	62 (18.5)	25 (15.2)
一過性危険因子	151 (45.1)	82 (51.5)
持続性及び一過性危険因子	90 (26.9)	25 (15.2)
非誘発性	31 (9.3)	25 (15.2)
主な危険因子		
活動性がん	40 (11.9)	16 (9.7)
重大な臓器疾患	63 (18.8)	20 (12.1)
主要感染症	96 (28.7)	46 (27.9)
中心静脈カテーテル留置	90 (26.9)	36 (21.8)
大手術または外傷	78 (23.3)	42 (25.5)
エストロゲンまたはプロゲスチンの使用	53 (15.8)	24 (14.5)

有効性解析対象集団

【有効性】

主要投与期間において、有効性主要評価項目（症候性 VTE の再発）の発現割合は、リバーロキサバン群 1.2%、従来療法群 3.0%であった（ハザード比 0.40［95%信頼区間：0.11-1.41］）。

有効性副次評価項目（症候性 VTE の再発又は画像検査上の無症候性の血栓像の悪化）の発現割合は、リバーロキサバン群 1.5%、従来療法群 3.6%であった（オッズ比 0.41［95%信頼区間：0.12-1.36］）。

年齢層、体重又はリバーロキサバンの剤形の違いによる明らかな関連性はみられなかった。

その他の評価項目である Net clinical benefit（症候性 VTE の再発又は重大な出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 1.2%、従来療法群 4.2%であった。

症候性 VTE の再発を伴わない画像検査上の「血栓像の正常化」の発現割合は、リバーロキサバン群 38.2%、従来療法群 26.1%であった。

有効性評価項目の詳細

	事象発現例数（発現割合%）		ハザード比（HR）又は オッズ比（OR） ［95%信頼区間］
	リバーロキサバン群 (n=335)	従来療法群 (n=165)	
主要評価項目 症候性 VTE の再発	4 (1.2)	5 (3.0)	HR0.40［0.11-1.41］
副次評価項目 症候性 VTE の再発又は無症候性の血栓像の悪化	5 (1.5)	6 (3.6)	OR0.41［0.12-1.36］
その他の評価項目			
無症候性の血栓像の分類*			
正常化	128 (38.2)	43 (26.1)	OR1.70［1.11-2.58］
改善	129 (38.5)	75 (45.5)	—
変化なし	16 (4.8)	13 (7.9)	—
悪化	1 (0.3)	1 (0.6)	—
評価不能又は不明	57 (17.0)	28 (17.0)	—
Net clinical benefit**	4 (1.2)	7 (4.2)	HR0.30［0.08-0.93］

*：ベースライン時及び主要投与期間終了時の画像検査が利用可能であった患者で、症候性 VTE の再発を伴わない症例

**：症候性 VTE の再発又は重大な出血

有効性解析対象集団/主要投与期間

解析方法：有効性主要評価項目/インデックスイベント［脳静脈洞血栓症（CVST）、カテーテル関連 VTE、非カテーテル関連 VTE］を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル（共変量：投与群）

有効性副次及びその他の評価項目/ロジスティック回帰モデル（共変量：投与群及びインデックスイベント）、比例オッズモデル（共変量：投与群及びインデックスイベント）、インデックスイベントで層別した van Elteren のノンパラメトリック検定

【安全性】

主要投与期間において、安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現割合は、リバーロキサバン群 3.0%、従来療法群 1.9%であった（ハザード比 1.58［95%信頼区間：0.51-6.27］）。その他の評価項目である重大な出血の発現割合は、従来療法群 1.2%、リバーロキサバン群では認められなかった。死亡の発現割合はリバーロキサバン群 0.3%、従来療法群では認められなかった。

安全性評価項目の詳細

	事象発現例数（発現割合%）		ハザード比 ［95%信頼区間］
	リバーロキサバン群 (n=329)	従来療法群 (n=162)	
主要評価項目 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	10 (3.0)	3 (1.9)	1.58［0.51-6.27］
その他の評価項目 重大な出血	0 (0)	2 (1.2)	—
頭蓋内	0 (0)	1 (0.6)	—
胸部	0 (0)	1 (0.6)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	10 (3.0)	1 (0.6)	—
消化管	4 (1.2)	0 (0)	—
生殖器	1 (0.3)	0 (0)	—
注射部位	1 (0.3)	0 (0)	—
鼻	2 (0.6)	1 (0.6)	—
口腔	1 (0.3)	0 (0)	—
尿路	1 (0.3)	0 (0)	—
その他の評価項目 死亡	1 (0.3)	0 (0)	—

安全性解析対象集団/主要投与期間

【日本人集団での有効性・安全性】

日本人小児の急性 VTE 患者は、リバーロキサバン群 4 例（生後 0.6 ヵ月～4.2 歳，2.7～12.7kg）、従来療法群 2 例（生後 0.9 ヵ月～1.5 歳、3.0kg～8.7kg）であった。主要投与期間中、リバーロキサバン群、従来療法群ともに有効性主要評価項目である症候性 VTE の再発や無症候性の血栓像の悪化は認められなかった。安全性主要評価項目である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も認められなかった。

注）●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
本剤の小児における承認用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

① 健康高齢者を対象とした単回投与試験（試験 11325）[27)]

60 歳以上の日本人健康高齢男女 64 例にリバーロキサバン 10、20、30 及び 40mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与した。その結果、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない有害事象は 30mg 群で 4 例（悪心、嘔吐、血中アミラーゼ増加等）、40mg 群で 2 例（血中ブドウ糖増加、尿潜血陽性）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。なお、高用量での用量依存性薬力学的パラメータの上昇が予測されなかったことから、50mg 投与は実施されなかった。

② 健康高齢者を対象とした反復投与試験（試験 12026）[28)]

65 歳以上の日本人健康高齢男女 36 例にリバーロキサバン 10、15 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。その結果、リバーロキサバンとの因果関係が否定できない有害事象は 10mg 群で 1 例（下痢）、20mg 群で 1 例［ALT、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）増加］に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

（参考）

〈心房細動患者〉

国内第Ⅲ相試験（試験 12620：J-ROCKET AF）[17)]における部分集団解析から以下の結果が得られた。

① 腎障害患者

国内第Ⅲ相試験のベースライン時に中等度腎障害（クレアチニンクリアランス：30～49mL/min）を有する症例（n=141）は、リバーロキサバンの用量を 10mg とした。これらの症例における安全性主要評価項目の発現率（27.76%/年）は、15mg が投与された正常腎機能又は軽度腎障害患者（50mL/min 以上、n=498）の発現率（15.64%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群の中等度腎障害患者における発現率（22.85%/年）と比べても高値であったが、重大な出血の発現率に差はなかった。

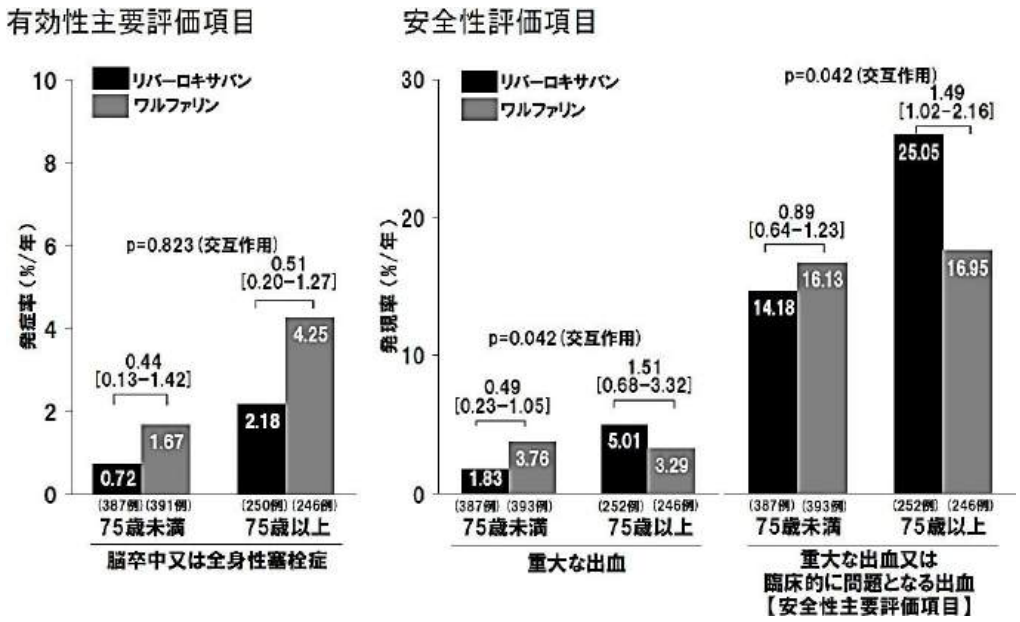
なお、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者では検討していない。

② 高齢者

国内第Ⅲ相試験において、75 歳以上の部分集団（n=252）における安全性主要評価項目の発現率（25.05%/年）は、75 歳未満の部分集団（n=387）での発現率（14.18%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群における 75 歳以上の部分集団（n=246）での発現率（16.95%/年）と比べても高値であったが、頭蓋内出血の発現率はリバーロキサバン群で低かった。

一方、75 歳以上での有効性主要評価項目の発症率（2.18%/年）は、75 歳未満の発症率（0.72%/年）と比べ高値であったが、ワルファリン群における 75 歳以上の部分集団での発症率（4.25%/年）と比べ低値であった。

国内第Ⅲ相試験における部分集団別解析（年齢別）

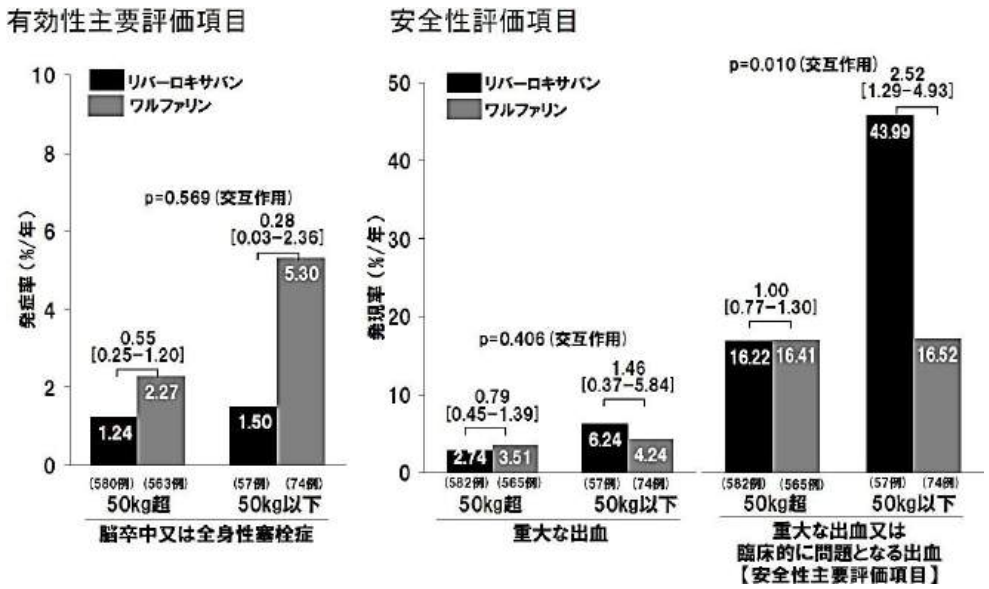


(%/年)は、患者 100 人当たりの 1 年間にイベントが発現する患者数を示し、以下の式により計算した。
(%/年)＝(イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計)×100×365.25
ハザード比[95%信頼区間]

③ 低体重

国内第Ⅲ相試験において、50kg 以下の部分集団（n=57）における安全性主要評価項目の発現率（43.99%/年）は、50kg を超える部分集団（n=582）での発現率（16.22%/年）に比べ高値であった。ワルファリン群における 50kg 以下の部分集団（n=74）での発現率（16.52%/年）と比べても高値であったが、頭蓋内出血等の重大な出血の発現率に差はなかった。一方、50kg 以下での有効性主要評価項目の発症率（1.50%/年）は、50kg を超える集団での発症率（1.24%/年）と比べ高値であったが、ワルファリン群における 50kg 以下の部分集団での発症率（5.30%/年）と比べ低値であった。

国内第Ⅲ相試験における部分集団別解析（体重別）



(%/年)は、患者 100 人当たりの 1 年間にイベントが発現する患者数を示し、以下の式により計算した。
(%/年)＝(イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計)×100×365.25
ハザード比[95%信頼区間]

④ 肝障害

国内及び国外第Ⅲ相試験において、重大な肝疾患（急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変等）又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える患者は除外したため、これらの患者に関するデータは得られていない。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI.薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物

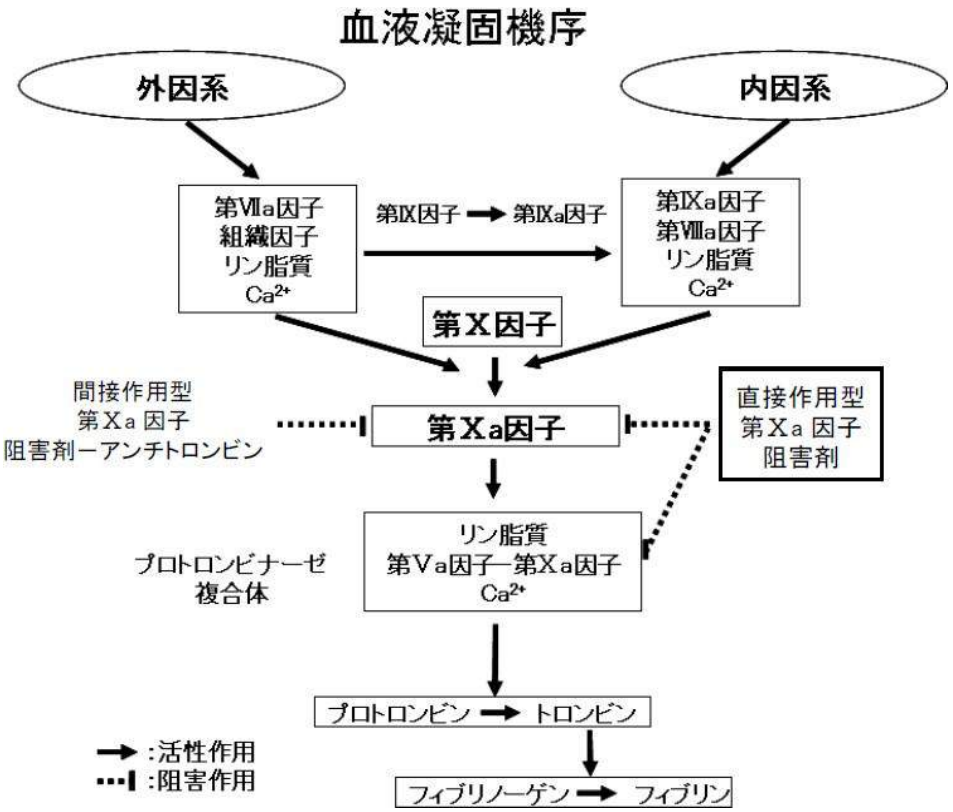
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序 [29)]

活性化血液凝固第 X 因子（第 Xa 因子）は、内因系及び外因系凝固カスケードの合流点に位置する凝固因子であり、血液凝固反応の中心的な役割を担っている。セリンプロテアーゼである第 Xa 因子は、プロトロンビンをトロンビンに転換し、その結果、第 Xa 因子 1 分子により 1000 分子以上のトロンビンが生成される。

リバーロキサバンは、経口投与により、選択的かつ直接的に血漿中遊離型及びプロトロンビナーゼ複合体結合型の第 Xa 因子の活性部位に結合することでこれを阻害し、トロンビンの生成を抑制することで抗凝固作用を発揮する。



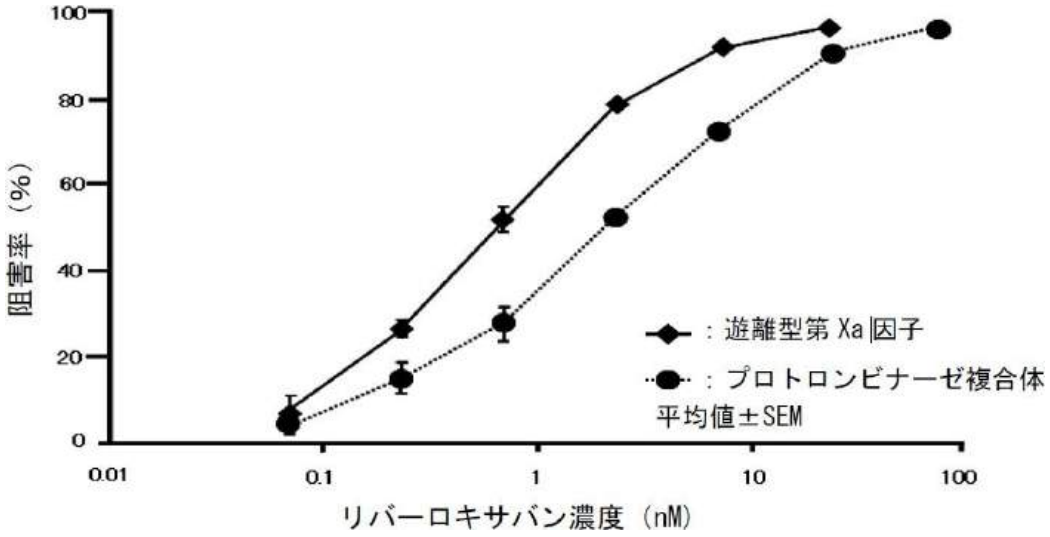
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト第 Xa 因子阻害作用 [30)]

ヒト第 Xa 因子に対して、リバーロキサバンは濃度依存的に第 Xa 因子を阻害し、阻害定数（Ki）値は 0.4nM であった。

また、リバーロキサバンは、血漿中遊離型及びプロトロンビナーゼ複合体結合型の第 Xa 因子によるトロンビン生成を濃度依存的に抑制し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ 0.7nM 及び 2.1nM であった。

ヒト第 Xa 因子及びプロトロンビナーゼ複合体活性に対する阻害作用



2) 他のセリンプロテアーゼに対する選択的阻害作用 [30)]

リバーロキサバンは 23 及び 69μM（10 及び 30mg/L）の濃度で、トリプシン及びカリクレインの活性を軽度に阻害したが、臨床での血漿中濃度 0.58μM（238μg/L、15mg 1 日 1 回を投与した際の C_{max} に相当）に比べ高濃度であり、臨床において影響を及ぼすような作用ではなかった。また第Ⅶa 因子、第Ⅸa 因子、トロンビン、プラスミン、活性化プロテイン C 等に対して、リバーロキサバンは影響を及ぼさなかった。結論として、トロンビンをはじめとする他のセリンプロテアーゼに対して、リバーロキサバンが作用する濃度は第 Xa 因子に作用する濃度と比べると 10000 倍以上の開きがあり、第 Xa 因子に対する高い選択性が認められた。

3) ヒト第 Xa 因子に対する結合及び解離速度 [31)]

リバーロキサバン存在下及び非存在下におけるヒト第 Xa 因子による合成基質の加水分解速度から算出したリバーロキサバンの第 Xa 因子との結合速度定数（k_{on}）は $1.7\times10^{7}M^{-1}s^{-1}$、解離速度定数（$k_{off}$）は $5\times10^{-3}s^{-1}$、平均結合持続時間は 200 秒であった。

4) 抗凝固作用 [30)]

ヒト及び各種動物の血漿において、リバーロキサバンはプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を延長させ、ヒト血漿において凝固時間を 2 倍延長させるのに必要な濃度は 0.23 及び 0.69μM であった。

PT 及び aPTT を 2 倍延長させるのに必要なリバーロキサバン濃度

	凝固時間 2 倍延長濃度(μM)	
	PT	aPTT
ヒト	0.23±0.02	0.69±0.09
ウサギ	0.12±0.01	1.97±0.49
ラット	0.30±0.02	2.09±0.19
マウス	0.15±0.02	0.57±0.10
イヌ	0.23±0.03	1.19±0.17

Mean±SEM (n=4-12)

5) 血栓症モデルにおける抗血栓作用

① ラット機械的傷害誘発静脈及び動脈血栓症モデル [32)]

ラット（Wistar）の頚静脈及び頚動脈に機械的傷害を加えて血栓形成誘発したモデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは用量依存的に血栓重量を低下させ、50%有効用量（ED_{50}）は静脈で 2mg/kg、動脈では 10mg/kg であった。エノキサパリンも同様に血栓重量を低下させ、ED_{50} はいずれも 1～3mg/kg であった。

ラット機械的傷害誘発血栓形成モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	血栓形成の抑制率 (%)*	
		頚静脈	頚動脈
リバーロキサバン(po)	1	40±7	12±15
	3	61±12	34±16
	10	80±5	51±14
エノキサパリン(iv)	1	44±8	20±20
	3	73±15	89±7
	10	71±17	88±9

リバーロキサバンは血栓誘発 90 分前、エノキサパリンは 15 分前に投与
Mean±SEM (n=18-20)、*：%change of vehicle control

② ラット静脈うっ血性血栓症モデル [30),33)]

ラット（Wistar）静脈うっ血性血栓症モデルを用いて、リバーロキサバンを静脈内投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.1mg/kg であった。また、用量依存的に第 Xa 因子活性を阻害し、PT を延長させた。エノキサパリンも同様に血栓形成を抑制し、ED_{50} は 0.04mg/kg であったが、第 Xa 因子活性に対しては、ED_{50} を超える用量では用量依存性に阻害するものの、ED_{50} 以下の用量では阻害しなかった。

ラット静脈うっ血性血栓症モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	血栓形成抑制 (%)*	第 Xa 因子活性抑制 (%)*	PT 延長 (X-倍率)**
リバーロキサバン (iv)	0.03	8±18	24±4	1.2±0.1
	0.1	58±8	32±5	1.8±0.3
	0.3	86±3	65±3	3.2±0.5
	1	86±3	79±4	4.6±0.2
エノキサパリン (iv)	0.01	14±21	4±6	－
	0.03	47±13	-1±7	
	0.1	72±10	21±4	
	0.3	96±1	50±4	
	1	97±1	84±1	

リバーロキサバン、エノキサパリンは組織因子（TF）誘発約 15 分前に投与、-：実施せず
Mean±SEM (n=10)、*：%change of vehicle control、**：vehicle control の倍率

③ ラット AV シャントモデル [30),34)]

ラット（Wistar）頚動静脈（AV）シャントモデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン皮下投与と比較した。リバーロキサバンは用量依存的に血栓形成を抑制し、用量反応曲線から算出した ED_{50} は 5mg/kg であった。また、リバーロキサバンは血栓形成抑制の ED_{50} で、第 Xa 因子活性、トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）及び PT をそれぞれ約 74%、約 76%及び約 3.2 倍抑制あるいは延長すると推定された。エノキサパリンも用量依存的に血栓形成を抑制し、ED_{50} は 21mg/kg であった。

ラット AV シャントモデルに対する作用

薬剤（投与経路） 用量（mg/kg）	血栓形成抑制 (%)*	aPTT 延長 (X-倍率)**	PT 延長 (X-倍率)**	FXa 抑制(%)*	TAT 抑制(%)*
リバーロキサバン(po)					
1	-14±7	nd	1.71±0.16	38±5	26±9
2	16±5	1.12±0.05	1.80±0.09	46±3	51±10
3	41±7	nd	2.38±0.20	61±2	75±14
6	51±6	1.40±0.02	3.66±0.36	78±2	78±4
10	73±2	1.77±0.07	5.06±0.14	89±2	105±4
エノキサパリン(sc)					
3	13±7	1.00±0.02	－	－	56±8
10	36±6	1.75±0.12			57±8
30	50±7	2.58±0.08			61±7
100	85±21	8.43±0.68			87±2

リバーロキサバンは麻酔前 60、90 分に経口投与、エノキサパリンは 60 分前に皮下投与、
Mean±SEM (n=5-18)、FXa：第 Xa 因子活性、*：%change of vehicle control、**：vehicle control の倍率、
nd：not determined、-：実施せず

④ ウサギ AV シャントモデル [30),35)]

ウサギ（NZW）AV シャントモデルを用いて、リバーロキサバンを経口又は静脈内投与した際の血栓形成抑制作用について、エノキサパリン皮下投与と比較した。リバーロキサバンは経口投与において、血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.6mg/kg であった。また用量依存的に内因性第 Xa 因子活性を阻害し、PT を延長した。この結果より、リバーロキサバンの血栓形成抑制の ED_{50} である 0.6mg/kg で、第 Xa 活性をほぼ完全に阻害（約 90%）するが、PT に対しては軽微延長（約 1.2 倍）に留まると推定された。静脈内投与においてもリバーロキサバンは用量依存性に血栓形成を抑制し、その ED_{50} は 0.6mg/kg であった。また aPTT、PT を延長したが、PT において延長は顕著であった。

ウサギ AV シャントモデルに対する作用

薬剤（投与経路） 用量（mg/kg）	血栓形成抑制 (%)*	PT 延長 (X-倍率)**	aPTT 延長 (X-倍率)**	第 Xa 因子活性 抑制(%)*
リバーロキサバン(po)				
0.3	17±25	1.07±0.03		59±9
1	55±5	1.32±0.05	—	91±9
3	68±11	2.11±0.25		100±10
リバーロキサバン(iv)				
0.1	4±10	1.25±0.02	1.05±0.07	
0.3	40±10	2.19±0.13	1.25±0.11	
1	58±5	3.48±0.24	2.27±0.11	—
3	83±7	8.60±0.58	nd	
エノキサパリン(sc)				
0.3	10±7			
1	43±5			
3	62±9	—	—	—
10	84±6			

リバーロキサバンは処置 90 分前に経口投与、又は処置直前に静脈内投与。エノキサパリンは処置直前に静脈内投与、Mean±SEM (n=5-12)、*：%change of vehicle control、**：vehicle control の倍率、nd：not determined、-：実施せず

⑤ マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル [36)]

マウス（NMRI）TF 誘発血栓塞栓症モデルを用いて、リバーロキサバン（0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg）を静脈内投与した際の血栓塞栓による死亡に対する作用について、エノキサパリン静脈内投与と比較した。リバーロキサバンは、用量依存的にマウスの生存率を増加させ、ED_{50} は 0.32mg/kg であった。エノキサパリンも同様に生存率を増加させ、ED_{50} は 7.13mg/kg であった。

⑥ ラット TF 誘発凝固亢進モデル [37)]

ラット（Wistar）TF 誘発血液凝固亢進モデルを用いて、TAT 濃度を指標とした血液凝固機能に対するリバーロキサバン（0.0009～0.9mg/kg）を静脈内投与した際の作用について、メラガトラン（本邦未承認）と比較した。

リバーロキサバンは、用量依存的に TAT 生成を抑制し、0.27mg/kg で TAT 生成を完全に抑制した。0.0027mg/kg 以下では TAT 生成に影響を及ぼさなかった。メラガトランは 0.35mg/kg で完全に TAT 生成を抑制したが、0.012～0.035mg/kg の低用量では TF 誘発性凝固を亢進する傾向を示した。

6) 止血に及ぼす影響 [30),38)]

ラット（Wistar）尾出血モデルを用いて、リバーロキサバンを経口投与した際の止血に及ぼす影響をエノキサパリン皮下投与と比較した。ラット血栓モデル（AV シャントモデルなど）において、リバーロキサバン 3mg/kg の経口投与により 34～61%の血栓形成抑制効果を認めたが、この用量においては出血時間に影響を認めなかった。血栓形成抑制効果の ED_{50} を超える 6 及び 10mg/kg で出血時間に約 2 倍～3 倍の延長が認められた。

エノキサパリンの皮下投与において、約 36%の血栓形成抑制効果を認めた 10mg/kg の用量では、出血時間は 2 倍に延長していた。

以上のことから、リバーロキサバンのラットにおける血栓形成抑制/出血リスク比は良好であると考えられた。

ラット尾出血モデルに対する作用

薬剤 (投与経路)	用量 (mg/kg)	出血時間 (X-倍率)[a]	aPTT 延長 (X-倍率)[a]	PT 延長 (X-倍率)[a]
リバーロキサバン (po)	3 6 10	0.96±0.06 2.06±0.23 2.73±0.17	1.14±0.02 1.04±0.02 1.39±0.06	1.99±0.12 4.35±0.73 3.59±0.34
エノキサパリン (sc)	3 10 30	1.01±0.03 1.95±0.19 2.3[b]	1.97±0.12 3.27±0.18 3.90±0.19	－ － －

Mean±SEM (n=10)、a：vehicle control の倍率、b：出血時間＞600 秒 (9 例)、－：実施せず

7) 血小板凝集への影響 [39)]

リバーロキサバンの血小板凝集に及ぼす影響を検討した。ヒト多血小板血漿にリバーロキサバン 2.3～230μM を加え、血小板凝集誘発物質（コラーゲン、トロンボキサンアナログ[U46619]及びアデノシン二リン酸[ADP]など）とインキュベートしたところ、リバーロキサバンは高濃度においても血小板凝集に影響を及ぼさなかった。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

（参考）［以下の臨床成績は先発医薬品の結果を記載した。］

リバーロキサバンの有効性及び安全性に関する成人を対象とした臨床試験は特記しない限り錠剤を用いた成績である。

1) 第 Xa 因子活性に対する作用

日本人健康成人男子 32 例にリバーロキサバン 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与した試験で、第 Xa 因子活性阻害率は投与後 0.5～4 時間に最高値に到達し、24 時間目の時点でベースラインの-3～16%に戻った。第 Xa 因子活性阻害率は 44.4～70.0%の範囲にあり、用量漸増に伴い上昇した。

PT、aPTT 及び Heptest®（凝固時間）はそれぞれベースラインの 2.52 倍、1.73 倍、及び 2.41 倍に延長した [1]。

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

「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（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

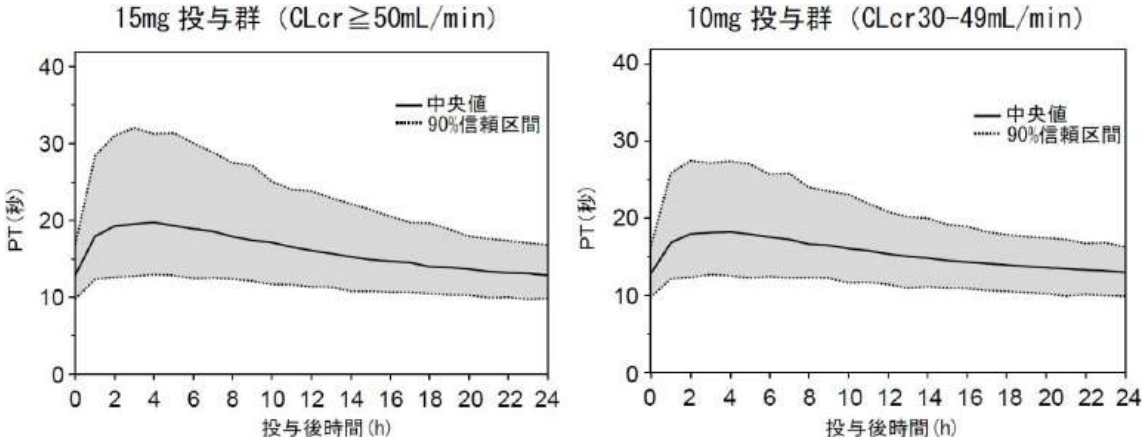
「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」

2) プロトロンビン時間（PT）に対する作用

国内第Ⅲ相試験 J-ROCKET AF における薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データから得られた母集団 PK-PD モデルを用い[40]、リバーロキサバン 15mg 及び 10mg（錠剤）投与群それぞれ 1000 例の仮想患者におけるリバーロキサバン反復投与後の定常状態での PT の推移をシミュレーションした。推定した PT はリバーロキサバンに対して感受性が高いとされているネオプラスチンプラス®（PT 試薬）[41]を用い測定した際の値である。

リバーロキサバン反復投与後の定常状態における PT は、以下のような推移を示すと考えられた。

母集団 PK-PD モデルから得られたリバーロキサバン投与時の PT（秒）の推移（シミュレーション）



母集団 PK-PD モデルから得られたリバーロキサバン投与時の PT（秒）（シミュレーション）

投与後時間（h）	PT（秒）	
	15mg 投与群 (CLcr≧50mL/min)	10mg 投与群 (CLcr30-49mL/min)
4	19.7 [13.8-31.3]	18.3 [13.4-27.4]
12	16.1 [12.1-23.9]	15.4 [12.0-20.8]
24	12.9 [10.2-16.8]	13.0 [10.4-16.3]

中央値［90%信頼区間］、CLcr：クレアチニンクリアランス

注）プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）はリバーロキサバンの抗凝固作用について標準化された指標でなく、aPTT 等の凝固能検査は、リバーロキサバン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。

Ⅶ.薬物動態に関する項目

［薬物動態に関する非臨床並びに臨床成績は先発医薬品の結果を記載した。リバーロキサバンの薬物動態に関する臨床試験は特記しない限り錠剤を用いた成績である。］

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

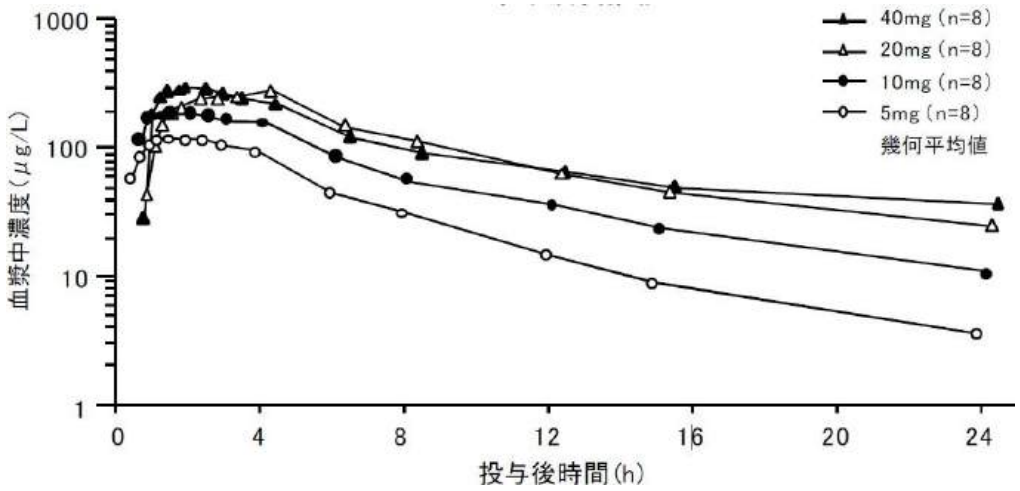
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人/単回投与

① リバーロキサバン錠（5、10、20 及び 40mg）[1)]

日本人健康成人男子 32 例にリバーロキサバン錠 5､10､20 又は 40mg を空腹時に単回経口投与した際、血漿中リバーロキサバン濃度は投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 5～13 時間であった。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。

リバーロキサバン錠 5、10、20 及び 40mg 単回投与時の血漿中濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}* (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

AUC：濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何変動係数（CV%）、n=8

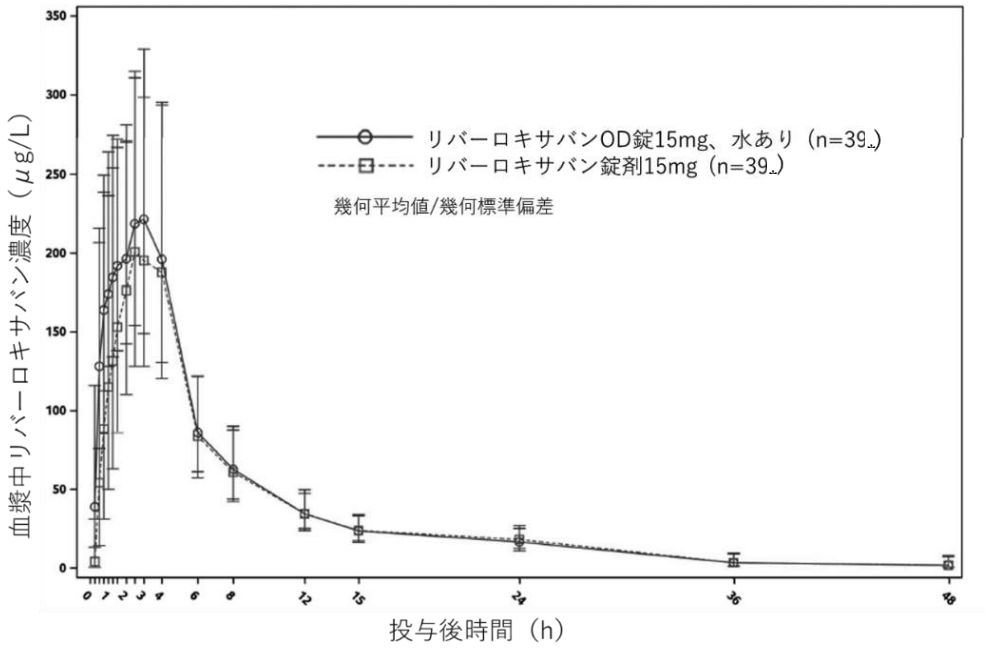
注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
「通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg 1 日 1 回に減量する。」
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」

② 錠剤と OD 錠の生物学的同等性試験

本試験は、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー法で実施した。

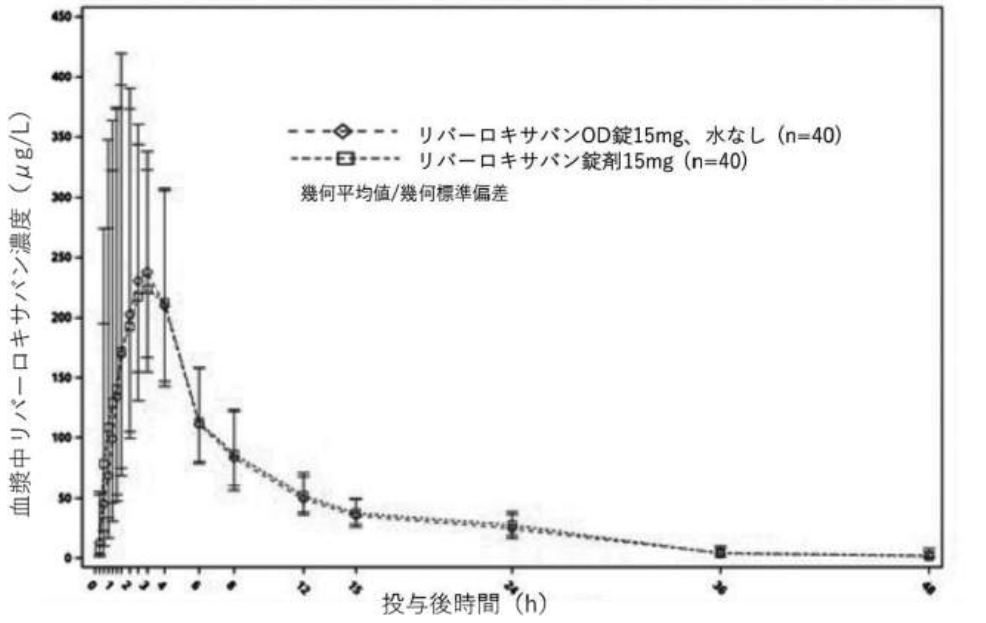
日本人健康成人男性 80 例中、40 例にはリバーロキサバン OD 錠 15mg を水で服用（水あり）及び錠剤 15mg を服用させ、40 例にはリバーロキサバン OD 錠 15mg を水なしで服用（水なし）及び錠剤 15mg を服用させた。いずれも空腹時に単回経口投与し、リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg は約 150mL の水とともに服用させた。その結果、OD 錠服用時の水の有無に関わらず、両製剤の薬物動態パラメータ（AUC_t 及び C_{max}）の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であり、OD 錠 15mg と錠剤 15mg は生物学的に同等であることが示された。

リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



*：1 例が有害事象（急性気道感染症）により試験を中止した。

リバーロキサバン OD 錠 15mg（水なし）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



リバーロキサバン OD 錠 15mg（水あり）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 15mg 水あり(n=39[*1])	リバーロキサバン錠剤 15mg (n=39[*1])
AUC_t (μg・h/L)	1800/27.3	1710/27.8
C_{max} (μg/L)	265/31.9	248/31.7
t_{max} (h)[*2]	2.5 (0.5-4.0)	2.0 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.19/55.9	9.38/61.2
CL/F (L/h)	7.92/26.8	8.30/27.9

CL/F：見かけの全身クリアランス
*1：1 例が有害事象（急性気道感染症）により試験を中止した。CL/F 及び $t_{1/2}$ については n=38
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

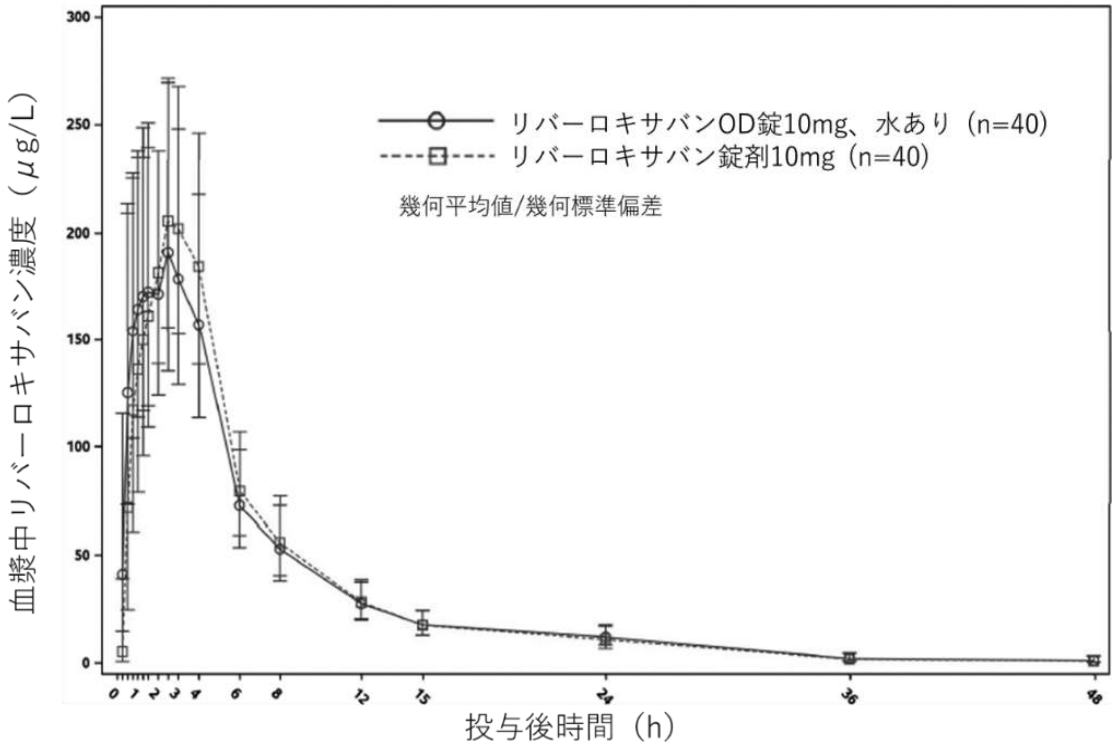
リバーロキサバン OD 錠 15mg（水なし）及び錠剤 15mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 15mg 水なし(n=40)	リバーロキサバン錠剤 15mg (n=40)
AUC_t (μg・h/L)	2150/26.6	2170/27.1
C_{max} (μg/L)	290/33.0	284/31.7
t_{max} (h)*	2.0 (0.75-4.0)	2.0 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.76/53.6	7.79/45.4
CL/F (L/h)	6.70/27.9	6.72/28.1

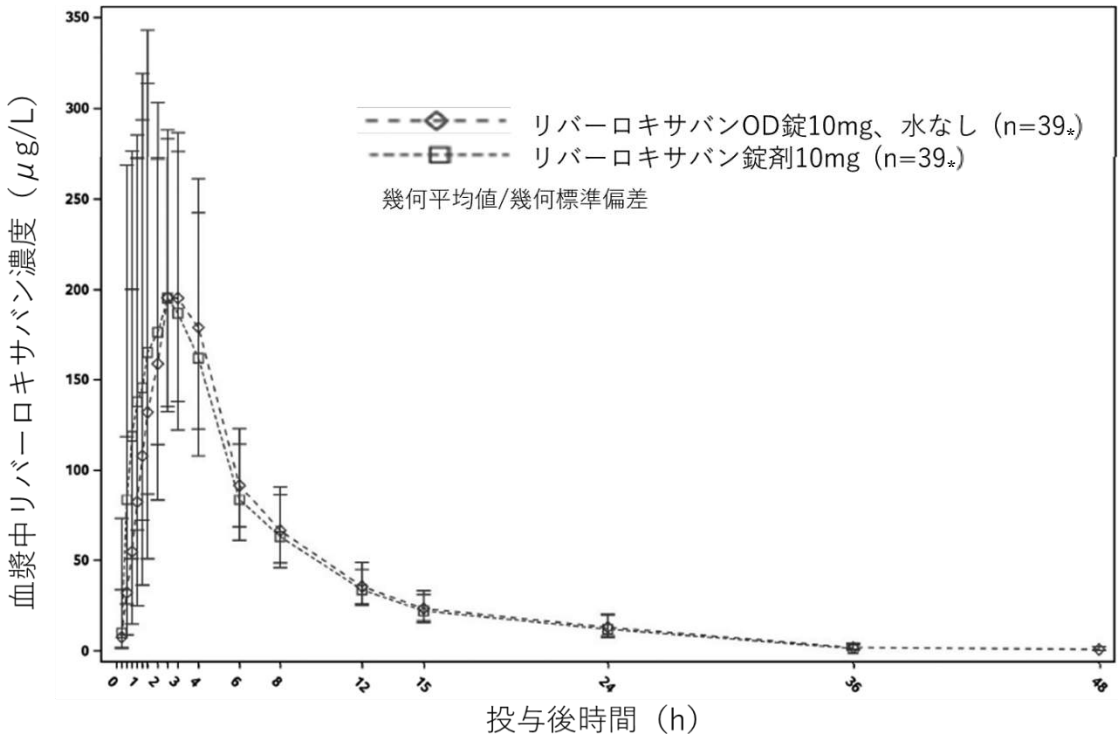
*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

同様に、日本人健康成人男性 80 例（OD 錠の水あり又は水なしの服用条件別に各 40 例）にリバーロキサバン OD 錠 10mg 及び錠剤 10mg を投与した際にも、両製剤は生物学的に同等であることが示された。

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水あり）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



リバーロキサバン OD 錠 10mg（水なし）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



*：1 例が同意撤回により試験を中止した。

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水あり）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 10mg 水あり(n=40)	リバーロキサバン錠剤 10mg (n=40)
AUC_t (μg・h/L)	1460/23.6	1510/18.1
C_{max} (μg/L)	230/27.2	245/22.1
t_{max} (h)*	1.5 (0.5-4.0)	2.5 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	8.37/43.6	8.09/52.4
CL/F (L/h)	6.70/23.1	6.45/17.5

*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

リバーロキサバン OD 錠 10mg（水なし）及び錠剤 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	リバーロキサバン OD 錠 10mg 水なし(n=39*1)	リバーロキサバン錠剤 10mg (n=39*1)
AUC_t (μg・h/L)	1580/26.9	1530/30.2
C_{max} (μg/L)	240/28.0	231/35.5
t_{max} (h)*2	2.0 (0.5-4.0)	1.5 (0.5-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.99/33.1	6.50/31.4
CL/F (L/h)	6.23/26.0	6.42/29.1

*1：1 例が同意撤回により試験を中止した。
*2：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV(%)

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。
- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
  「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（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。」

2) 症候性深部静脈血栓症（DVT）及び症候性肺塞栓症（PE）の成人患者

成人の症候性 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。

用法及び用量	$AUC_{0\text{-}24,ss}$※ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$※ (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)

$AUC_{0\text{-}24,ss}$：定常状態における投与 0 時間から 24 時間までの AUC、$C_{max,ss}$：定常状態における C_{max} 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

3) 小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者

（「Ⅶ.10. ■小児における薬物動態 小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者①」の項を参照）

(3)中毒域

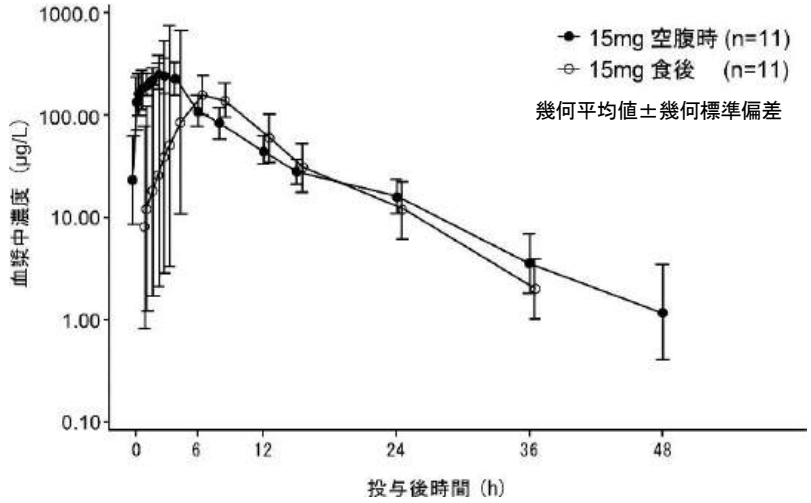
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

■ 食事の影響 [42)]

日本人健康成人男子 11 例に、リバーロキサバン 15mg を空腹時又は食後（900kcal、脂肪のエネルギーが占める割合 30%）に単回投与した際、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。

リバーロキサバン 15mg を空腹時又は食後に投与した際の血漿中濃度推移



リバーロキサバン 15mg を空腹時又は食後に投与した際の薬物動態パラメータ

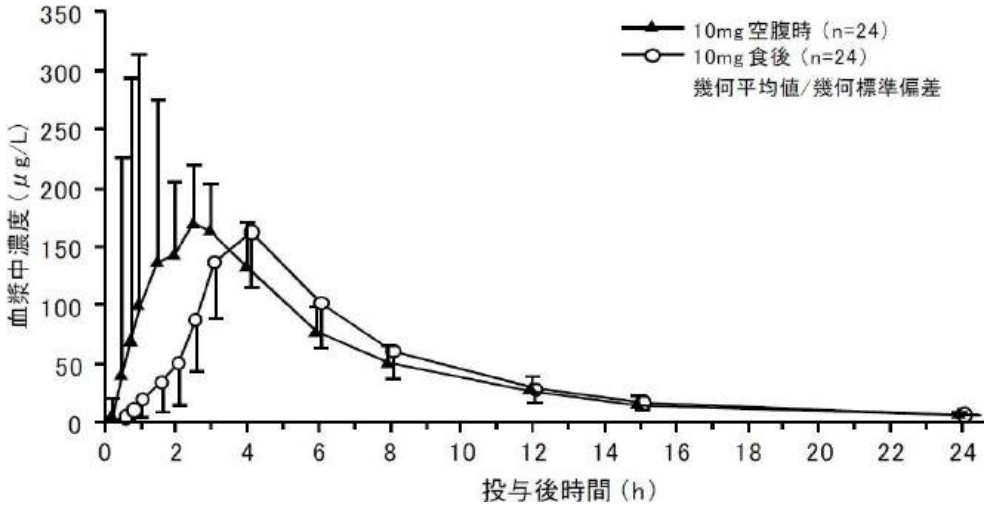
パラメータ	空腹時	食後
AUC (μg・h/L)	2042/26.95 (1196-2816)	1924/16.31 (1490-2399)
C_{max} (μg/L)	289.0/31.67 (160.5-520.9)	268.2/23.75 (169.4-372.6)
t_{max} (h) *	2.50 (0.75-3.00)	4.00 (2.50-12.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.90/33.96 (4.07-10.68)	5.85/28.94 (3.67-9.61)

*：中央値(範囲)、それ以外は幾何平均値／幾何 CV%(範囲)、n=11

（参考：外国人データ）

健康成人男子 24 例に、リバーロキサバン 10mg を空腹時又は食後（900kcal 以上、脂肪のエネルギーが占める割合 35%以上）に投与した際、食後投与時には、t_{max} に約 0.5 時間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 [43]。

リバーロキサバン 10mg を空腹時又は食後に投与した際の血漿中濃度推移



リバーロキサバン 10mg を空腹時又は食後に投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	空腹時	食後
AUC (μg・h/L)	1234/23.44 (835.6-1941)	1219/24.30 (734.9-1864)
C_{max} (μg/L)	183.9/26.14 (94.52-288.2)	190.1/25.86 (105.4-332.2)
t_{max} (h)*	2.500 (1.000-4.033)	3.017 (0.500-6.000)
$t_{1/2}$ (h)	7.442/37.81 (3.348-13.94)	6.668/24.69 (4.296-14.28)

*：中央値(範囲)、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%(範囲)、n=24

一方、健康成人男子 24 例に、リバーロキサバン 20mg を空腹時又は食後（900kcal 以上、脂肪のエネルギーが占める割合 35%以上）を投与した際、食後投与時には吸収が遅延するとともに、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 39%及び 76%増加した。

この理由として、リバーロキサバンは水に溶けにくいため、空腹時に投与した際には吸収率が低下したが、高脂肪食摂取により吸収が増加し、バイオアベイラビリティが改善したことによると考えられた [41]。

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

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

■ 併用薬の影響 [44]（「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」の項を参照）

① リトナビル（外国人データ）

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、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（外国人データ）
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、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 とリバーロキサバン 20mg を併用投与した際、リバーロキサバンの 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（外国人データ）
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、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 C_{max} は、ともに 1.3 倍に上昇した。

④ リファンピシン（外国人データ）
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 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。

⑤ エノキサパリン（外国人データ）
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。

⑥ アスピリン（外国人データ）
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。

⑦ クロピドグレル（外国人データ）
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。

⑧ ナプロキセン（外国人データ）
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。

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 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因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。

このほか、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及び用量は以下のとおりである。
- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
  「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（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。」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

【成人】

1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデル

【小児】

1 次吸収過程のある 2 コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当資料なし（「**Ⅶ.3.(2)パラメータ変動要因**」の項を参照）

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし（「**Ⅶ.3.(2)パラメータ変動要因**」の項を参照）

(5)分布容積

該当資料なし（「**Ⅶ.3.(2)パラメータ変動要因**」の項を参照）

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

【成人】

1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデル

【小児】

1 次吸収過程のある 2 コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

【成人】

非弁膜性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 12620）で得られた血漿中濃度（597 例、1834 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。算出された最終モデルによる薬物動態パラメータの母集団推定値（個体間変動）は、吸収速度定数が 0.617（/hr）（58.2%）、クリアランスが 4.73（L/hr）（41.0%）及び分布容積が 43.8（L）（63.6%）であり、腎機能（クレアチニンクリアランス）はリバーロキサバンの薬物動態に有意に影響を及ぼした[40]。

【小児】

■〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉に関する薬物動態パラメータ [45),46)]

包括的な母集団薬物動態モデルに基づく小児急性 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）でのリバーロキサバンの年齢層別の薬物動態パラメータを下表に示す。小児における年齢と体重との間には相関関係があるため、年齢の低下に伴って全身クリアランス及び分布容積の低下が認められた。

小児を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）における薬物動態パラメータ（年齢層別）

パラメータ	単位	12 歳以上～ 18 歳未満	6 歳以上～ 12 歳未満	2 歳以上～ 6 歳未満	出生後～ 2 歳未満
	例数	174	67	44	35
CL	L/h	7.29/22.7 (3.37-11.2)	4.97/24.6 (3.02-8.93)	3.37/25.4 (1.97-4.93)	2.65/38.1 (1.26-5.32)
V_{ss}	L	92.6/23.6 (45.2-169)	49.2/25.3 (33.1-104)	28.9/18.2 (20.0-43.5)	14.4/42.7 (6.78-29.1)

CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積
幾何平均値/CV%（範囲）

注） 本剤の小児における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「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。」

4. 吸　収

■吸収部位：消化管 [47)]

■バイオアベイラビリティ

（参考：外国人データ）

健康成人において、リバーロキサバン 1mg の静脈内投与に対するリバーロキサバン 5mg 錠の空腹時単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 112%、20mg 錠では 66%であった。これは、リバーロキサバンの水への溶解性の低さにより、高用量を空腹時に投与した際は、吸収率が低下するためと考えられ、20mg 錠を食後に投与した際は空腹時に比べ曝露量が 1.39 倍であった。そのため 10～15mg 食後投与時には 100%と推定される [48)]。小児に静脈内投与したときの薬物動態成績は得られていないため、小児におけるリバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。成人での成績と同様に、小児においても体重あたりの投与量（mg/kg）の増加に伴う相対的バイオアベイラビリティの低下が認められた [46)]。

注） 本剤の承認用法及び用量は以下のとおりである。
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
「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（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。」
小児
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「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。」

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

（参考）ラット

ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、脳における放射能濃度は低く、主要臓器の中で最も低かった（$AUC_{0-\infty}$で 0.149mg-eq･h/L）[49),50)]。

(2)血液－胎盤関門通過性

（参考）ラット

妊娠ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の胎盤通過が認められたが、胎児の組織中放射能濃度は、母動物の血液中濃度と比べ低い濃度であった。胎児での平均放射能濃度のAUC_{0-24}は母動物の血液での濃度の約 20%であった[51)]。

(3)乳汁への移行性

（参考）ラット

分娩後ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中の放射能濃度のt_{max}は 1.0 及び 1.7 時間、$AUC_{0-\infty}$は 4.85 及び 11.1mg-ep･h/L であり、投与 32 時間後までに乳汁中に分泌された放射能は投与量の 2.1%と推定された[52)]。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

（参考）ラット

ラットに［^{14}C］リバーロキサバン 3mg/kg を単回経口投与したとき、排泄臓器である肝臓、膀胱、腎臓等で高い放射能活性が認められたが、ほとんどの臓器・組織において血液とほぼ同程度の濃度であり、大部分が投与 24 時間後までに消失した[49),50)]。

(6)血漿蛋白結合率

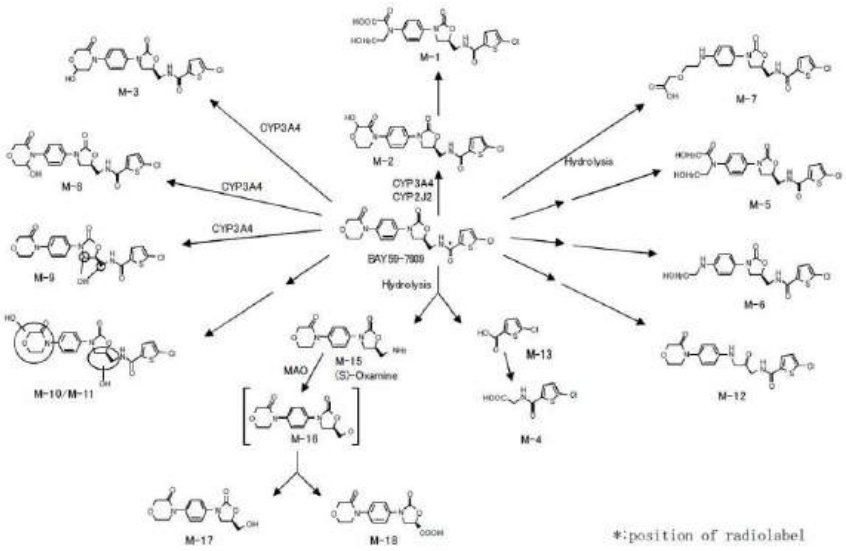
約 92～95%（*in vitro*）[53)]

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

リバーロキサバンは主に CYP3A4 による代謝経路により代謝され、一部 CYP2J2 の関与が認められた。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[47]。

ヒトにおけるリバーロキサバンの推定代謝物と推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

CYP3A4/3A5、CYP2J2[47]

排泄物データ及び代謝プロファイルを考慮した結果、リバーロキサバンの消失に対する CYP3A4/3A5 及び CYP2J2 の寄与率はそれぞれ約 18%及び約 14%であることが示唆された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果は受けない。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

リバーロキサバンの代謝物である M-1（ヒト主要代謝物）、M-2、M-4、M-7、M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 の FXa 活性に対する阻害作用を評価した結果、代謝物 M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 は、100000nM でも阻害作用を示さなかった。代謝物 M-1 及び M-4 の IC_{50}（平均値±標準偏差）は 5840±110nM 及び 52457±5429nM で弱い阻害作用を示した。代謝物 M-2 及び M-7 の IC_{50}（平均値±標準偏差）は 2.3±0.2nM 及び 89±15nM であり、リバーロキサバン（IC_{50}：0.68±0.17nM）の約 1/3 及び約 1/130 であった。

7. 排泄

成人では、リバーロキサバンの未変化体及び代謝物は腎臓及び糞便を介して排泄される[49]。

小児でのリバーロキサバンの排泄に関する成績は得られていない。

（参考：外国人成人データ）

リバーロキサバンの投与量の約 2/3 が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る。

マスバランス試験（外国人データ）

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、約 36%が薬理活性を示す未変化体として、糸球体ろ過及び能動輸送による腎排泄経路を介して排泄された。不活性代謝物を含む尿及び糞中への総放射能の排泄率は、それぞれ約 66%及び約 28%であった[47),54)]。

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
「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（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。」

8. トランスポーターに関する情報

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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

（参考）

リバーロキサバンは血漿タンパクと高い結合率を示すことから、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。（「Ⅷ.10.過量投与」の項を参照）

10.特定の背景を有する患者

■健康高齢者における薬物動態（反復投与）[28)]

日本人健康高齢男女 36 例にリバーロキサバン 10、15 又は 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。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}* (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

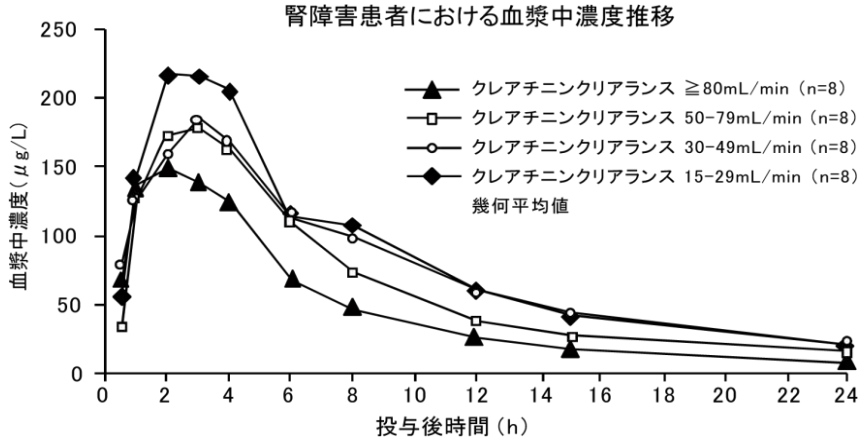
*：中央値（範囲）、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%、n=12

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
「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（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。」

■腎障害患者における薬物動態[55)]

（参考：外国人成人データ）

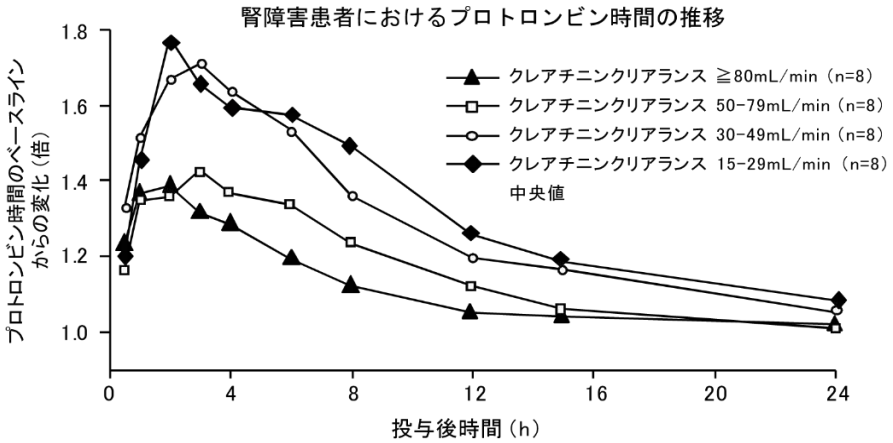
軽度（クレアチニンクリアランス 50～79mL/min）、中等度（30～49mL/min）及び重度（15～29mL/min）の腎障害患者各 8 例にリバーロキサバン 10mg を空腹時単回経口投与した際、健康被験者（80mL/min 以上）と比較し AUC はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。第 Xa 因子活性阻害率は 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、PT（秒）も 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満の患者における検討は実施していない。



腎障害患者における薬物動態パラメータ

パラメータ	腎障害の程度（クレアチニンクリアランス：mL/min）			
	≧80	50-79	30-49	15-29
AUC (μg・h/L)	1247/49.3	1863/30.9	2068/33.1	2228/37.0
C_{max} (μg/L)	172.3/30.7	217.5/37.9	206.2/26.0	232.2/33.1
t_{max}* (h)	2.000	2.000	3.000	3.000
$t_{1/2}$ (h)	8.275/38.4	8.685/50.1	8.990/38.6	9.459/31.8
CL/F (L/h)	8.022/49.3	5.366/30.8	4.836/33.1	4.489/37.0
CL_R (L/h)	2.384/46.5	1.183/29.2	0.6779/33.1	0.4982/40.4

*：中央値、それ以外は幾何平均値/幾何 CV%、各群 n=8、CL_R：腎クリアランス



注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

● 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

「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。」

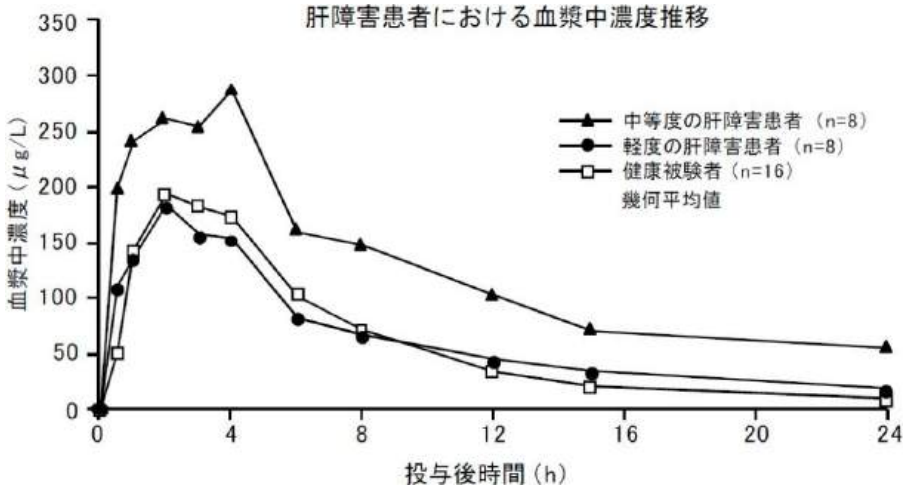
● 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制

「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。」

■肝障害患者における薬物動態[56)]

（参考：外国人成人データ）

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 倍上昇し、PT（秒）も 2.1 倍延長した。Child-Pugh 分類 C の患者における試験は実施していない。



肝障害患者における薬物動態パラメータ

パラメータ	Child Pugh A (n=8)	Child Pugh B (n=8)	健康被験者 (n=16)
AUC (μg・h/L)	1746/42.39 (840.0-3158)	3510/59.07 (1109-6578)	1516/33.44 (850.4-2886)
C_{max} (μg/L)	202.6/41.82 (107.0-311.7)	279.0/45.76 (110.9-425.2)	213.8/36.82 (118.8-466.8)
CL/F (L/h)	5.728/42.41 (3.166-11.91)	2.849/59.06 (1.520-9.014)	6.595/33.43 (3.465-11.76)
Ae_{ur} (0-48) (%)	24.94/37.3 (8.063-36.39)	25.09/50.9 (7.203-49.79)	36.10/21.3 (20.13-53.84)

幾何平均値/幾何 CV%、Ae_{ur}(0-48)：尿中排泄率

注） 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

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

■小児における薬物動態

小児静脈血栓塞栓症（VTE）患者

① 単回投与（外国人データ）[3)]

小児の VTE 患者 59 例（6 ヵ月～18 歳未満）に、成人 VTE 患者にリバーロキサバン 10 又は 20mg を 1 日 1 回投与時と同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量を、錠剤（6 歳～18 歳未満）又は懸濁剤（6 ヵ月～12 歳未満）として、食後経口単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

小児の VTE 患者における年齢別の薬物動態パラメータ [a)]

年齢区分	12 歳以上 18 歳未満		6 歳以上 12 歳未満				2 歳以上 6 歳未満		6 カ月以上 2 歳未満	
剤形	錠剤		錠剤	懸濁剤	錠剤	懸濁剤	懸濁剤		懸濁剤	
用量	低用量	高用量	低用量	低用量	高用量	高用量	低用量	高用量	低用量	高用量
例数	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4
$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/L)	1320 (13.1)	1760 (20.7)	902 (31.2)	720 (24.1)	1540 (52.0)	1070 (37.5)	674 (25.5)	755 (39.0)	503 (20.6)	672 (29.4)
C_{max} (μg/L)	129 (11.4)	180 (12.0)	118 (11.0)	82.5 (37.4)	172 (25.9)	85.1 (15.8)	84.2 (36.1)	60.1 (33.4)	94.9 (28.3)	143 (14.7)
C_{24} (μg/L)	7.94 (35.4)	9.46 (55.6)	3.18 (73.9)	3.35 (57.6)	8.46 (98.5)	7.18 (96.1)	3.27 (65.0)	5.71 (129)	1.94 (33.5)	2.39 (39.9)

幾何平均値（幾何 CV%） a）生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく推定値

② 国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）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）[26)]

小児急性 VTE 患者（18 歳未満）を対象とした試験 14372 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。試験 14372 では、非日本人成人にリバーロキサバン 20mg（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及び用量でリバーロキサバンを投与した。

用法	年齢	n	$AUC_{0-24,ss}$ (μg･h/L)	$C_{max,ss}$ (μg/L)	$C_{trough,ss}$ (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）
成人参照集団*3 1 日 1 回	18～＜45	203	2484（38.8）	232（50.1）	17.4（126）	6.16（46.6）

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
*3：外国人急性症候性 DVT 患者のデータ

試験 14372 における小児急性 VTE 患者の $AUC_{0-24\,ss}$、$C_{max\,ss}$、$C_{trough\,ss}$ の値は、概ね成人の外国人急性症候性 DVT 患者集団にリバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与時の 5～95 パーセンタイルの範囲内に分布していた。

注） 本剤の小児における承認用法及び用量は以下のとおりである。
●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
「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。」

11.その他

該当資料なし

VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目

［リバーロキサバンの有効性及び安全性に関する成人を対象とした臨床試験は特記しない限り錠剤を用いた成績である。］

1. 警告内容とその理由

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］

解説：

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、その出血が重篤な場合には、死亡に至るおそれがある。したがって、本剤の使用にあたっては、本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤を処方する前に、患者に鼻出血、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。

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ことから、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。また、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。

1. 警告

〈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 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増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。

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

解説：

1.2 成人の深部静脈血栓症（DVT）又は肺血栓塞栓症（PE）発症後の初期 3 週間の用量は、国内での非弁膜症性心房細動（NVAF）患者に対する本剤の通常用量である 15mg 1 日 1 回の 2 倍量であることから、出血の危険性が高まる可能性がある。また、特に腎障害、高齢又は低体重の患者、あるいは抗血小板薬を併用する患者では、潜在的に出血リスク又は出血の傾向が増大するおそれもある。さらに、先発品の国内臨床試験におけるリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回の投与を受けた症例数は限られていることから、この注意喚起を設定した。

1.3 抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、硬膜外血腫が生じ、血腫による神経の圧迫から麻痺があらわれるおそれがある。脊椎・硬膜外カテーテル留置及び脊椎・硬膜外穿刺が行われた整形外科手術後の DVT 又は PE の治療及び再発抑制を目的として、本剤が成人に 15mg 1 日 2 回投与された場合及び小児に投与された場合の安全性を担保する十分な情報が得られていない。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の処置後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌内容とその理由

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 リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレ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 イトラコナゾール、ポサコナゾール、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 エンシトレルビルを投与中の患者［10.1 参照］
2.10 ロナファルニブを投与中の患者［10.1 参照］
2.11 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。］

解説：

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌とした。

2.2 本剤は、抗凝固作用により活動性の出血を助長するおそれがあるので、“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）”を禁忌とした。

2.3 血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者では出血の危険性が増大するおそれがあることから禁忌とした。

2.4 先発品の国外臨床薬理試験において、中等度肝障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh B に分類）では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“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”を禁忌とした。

2.5 先発品の胚・胎児発生に関する試験で、過剰な薬理作用の影響とみられる母体毒性に伴う子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量での総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が認められていること、先発品の妊娠ラットにおける薬物動態試験でリバーロキサバンの胎盤通過性を示す所見が認められたことから、妊娠中の女性に本剤を投与した場合、動物試験で認められたような生殖毒性が出現する可能性は否定できない。また、妊娠中の女性におけるリバーロキサバンの使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないので、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌とした。

2.6 先発品の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤である、リトナビルを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者”を禁忌とした（「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項を参照）。

2.7 CYP3A4 に対する強力な阻害剤である、コビシ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、出血リスクが増大する可能性があるため、“コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者”を禁忌とした（「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項を参照）。

2.8 成人を対象とした先発品の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であるケトコナゾールを全身投与された患者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。したがって、“イトラコナゾール、ポサコナゾール、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”を禁忌とした（「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項を参照）。

2.9 CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害剤であるエンシトレルビルとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大する可能性があるため、“エンシトレルビルを投与中の患者”を禁忌とした（「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項を参照）。

2.10 CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害剤であるロナファルニブとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大する可能性があるため、“ロナファルニブを投与中の患者”を禁忌とした（「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項を参照）。

2.11 急性細菌性心内膜炎の患者では、心臓弁においてフィブリン・血小板血栓と細菌集落による疣贅が形成され、形成された疣贅は脆弱ではがれやすいことから、塞栓症を合併することが多いとされている。本剤のような抗血栓作用を有する薬剤が、これらの患者に投与された場合、塞栓子となりうる疣贅が心内膜よりはく離し、塞栓症を発現するおそれがある。したがって、“急性細菌性心内膜炎の患者”を禁忌とした。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉
2.12 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］

解説：
腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者は、リバーロキサバンの使用経験がないこと、他の抗凝固薬の投与を受ける透析患者も含まれることから、“腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者”を禁忌とした。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
2.13 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/1.73m² 未満）のある患者［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

解説：
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/1.73m² 未満）のある患者は、成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験、小児の VTE を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験から除外されていたためリバーロキサバンの使用経験がないこと、「NVAF 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」のように腎機能に応じた減量を設定しないことから、重度の腎障害（成人の「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」ではクレアチニンクリアランス＜30mL/min、小児では eGFR30mL/min/1.73m² 未満）の患者を禁忌とした。

なお、成人における適応症ごとの腎機能に応じた本剤投与方法・適否は以下のとおりである。

	クレアチニンクリアランス			
	15mL/min 未満	15～29mL/min	30～49mL/min	50mL/min 以上
SPAF	禁忌	慎重投与 （投与の適否を慎重に判断し、10mg 1 日 1 回に減量）	慎重投与 （10mg 1 日 1 回に減量）	用量調節等不要
PE/DVT	禁忌	禁忌	慎重投与	用量調節等不要

SPAF：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
PE/DVT：深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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）の電子添文を必ず参照し、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。

解説：

〈効能共通〉

8.1 本剤投与による出血の危険性を評価する必要があるが、PT-INR はワルファリンのために標準化されたものであり、aPTT は本剤の血漿中濃度との関係が緩やかであり感度が高くない。したがって、これらの指標により本剤の抗凝固作用をモニタリングすることは推奨されないため、投与開始後、出血性合併症の徴候を注意深く観察することが重要である。

8.2 本剤投与により、抗凝固作用により出血の危険性が増大し、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがあるため、必要に応じて血算等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値又は血圧の低下が認められた場合には、適切な処置を行うことが重要である。

8.3 NVAF 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験で、鼻出血、肉眼的血尿、歯肉出血、上部消化管出血及び眼内/網膜出血が、リバーロキサバン群においてワルファリン群よりも高い発現頻度で認められた。出血の重篤化や出血性合併症の更なる発現を未然に防止するために、適切な処置を早期に行うことが重要である。本剤を処方する前に、患者に出血やそ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。

8.4 抗血小板薬 2 剤併用時は、抗血小板剤 1 剤併用時よりさらに出血リスクが増加するため、抗血小板剤 2 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併用すること。（「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」の項を参照）

8.5 本剤投与中の NVAF 患者及び VTE 患者が手術又は侵襲的処置を受ける場合、抗凝固作用により出血が助長されるおそれがあるので、本剤の最終投与後 24 時間以上が経過し、抗凝固作用が減弱した後に外科的処置を行うべきである。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、処置の緊急性と出血リスク

を評価し、処置方法を判断することが重要となる。また、手術や侵襲的処置に伴う休薬により、血栓塞栓症の発症リスクが高まるおそれもあることから、患者の状態に問題がなく出血がないことを確認の上、本剤の投与を可及的速やかに再開することが必要である。

8.6

1) NVAF 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験において、ワルファリンの前治療に引き続き、リバーロキサバン群に割付けられた患者では治験薬開始初期における安全性主要評価項目（重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血）の発現率が高かった。ワルファリンから本剤への移行時には、過剰な抗凝固作用による出血リスク、及び抗凝固作用の不足による血栓塞栓症の発症リスクが懸念されることから、切り替えに際しては、必要性を慎重に判断し、切り替えに伴う出血及び血栓塞栓症の発現を避けるために、PT-INR 等、血液凝固能検査を頻回に実施し、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が必要となる。
2) ヘパリン等の注射剤の抗凝固剤から本剤に切り替える場合、NVAF の成人患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験に規定している管理手法を参考に、「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」と注意喚起することとした。
3) NVAF 患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験のリバーロキサバン投与群において、リバーロキサバン投与期間終了後にワルファリンを開始することとしたが、切り替え時に抗凝固作用が不十分で、目標 PT-INR が治療域の下限を下回る患者がみられ、その中には血栓塞栓性事象が発現した症例も含まれていた。このため、本剤からワルファリンに切り替える場合、抗凝固作用が維持されるようにするため、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本剤とワルファリンを併用すること。なお、本剤の投与中止後 24 時間を経過するまでは、本剤の抗凝固作用が PT-INR に影響するために、ワルファリンの抗凝固作用が正確に反映されないことから、注意喚起することとした。
4) 本剤から注射用抗凝固剤に切り替える方法として、NVAF 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験では、待機的侵襲処置前（約 2 日）の治験薬（リバーロキサバン又はプラセボ）を中止し、必要な場合、手術の 2 日前より低用量の未分画ヘパリン（5000 単位を少なくとも 1 日 2 回皮下注射）の予防的投与を開始するとの規定を参考に注意喚起することとした。

8.7 成人においては 2012 年 4 月に先発品の国内販売が開始されてから 2014 年 1 月までに、リバーロキサバン服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が 13 例報告されており、中には死亡に至った症例もあった。本剤を服用中の患者に対しては、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談すること。なお、小児 VTE を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、間質性肺疾患の報告はなかった。

8.8 患者が本剤の服用を忘れた場合には血栓塞栓症の発症リスクが高まるが、その場合でも一度に 2 回分を服用してしまうと出血リスクが高まる。また、服用を忘れたことに気付いて、すぐに服用し、次回の服用との間隔が短くなった場合にも出血リスクの上昇が危惧されることから、予め患者に指導すること。

8.9 アンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）が、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」の効能・効果で承認されていることから、このような出血が生じ、本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤の電子添文を確認することとした。

8. 重要な基本的注意

〈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 15mg 1 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 15mg 1 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。

解説：

8.10 成人の DVT 又は PE を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験では、VTE の再発リスク及び出血リスクを医師が判断して、患者ごとに治験薬投与期間が設定された。また、DVT 又は PE 発症後 6～14 ヵ月間抗凝固療法を受けた遠隔期の患者を対象とした先発品の国外第Ⅲ相試験において、リバーロキサバンの長期にわたる VTE 再発抑制の有用性が示されているが、日本人の VTE 患者では 12 ヵ月を超える投与は検討されていない。

一方、小児 VTE を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、2 歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の場合には主要投与期間を 1 ヵ月、最長投与期間を 3 ヵ月とし、その他の小児 VTE 患者の場合には主要投与期間を 3 ヵ月、最長投与期間は 12 ヵ月と設定されたが、設定された投与期間よりも短期又は長期であった患者も存在した。実臨床では症例ごとに血栓症の再発リスクと出血リスクを考慮して、投与の中止あるいは投与継続の可否が判断されると考えられることから、本剤の投与期間については、症例ごとの VTE 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とした。

8.11 成人の DVT 又は PE 発症後初期 3 週間において 15mg 1 日 2 回による初期強化療法を行う上で、出血リスクに対する十分な注意が必要なため設定した。

8.12 成人の DVT 及び PE 発症後の初期 3 週間は、血栓退縮及び DVT 又は PE の再発抑制に努めることが重要であることに加え、再発リスクも高いことが報告されている。したがって、ワルファリンを中止し抗凝固状態を低下させることは回避すべきであり、成人の DVT 又は PE 後の初期 3 週間は、ワルファリンから本剤への切り替えは控えることとした。

一方、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べきである。

8.13 成人の DVT 又は PE 患者の初期 3 週間治療では、15mg の 1 日 2 回投与であり、血栓退縮等の治療効果を得ることが優先されることから、服用を忘れた場合の対応として、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 回の飲み忘れを補うために 1 度に 2 回分を服用させることは可能であるが、翌日からは毎日 2 回の服用を行うよう指導すること。

8.14 小児の VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験に組入れられた日本人症例は限られていること等から、小児 VTE に対する本剤の投与については、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用及び継続の判断を行っていただくこととした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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。

解説：

9.1.1 本剤の薬理作用（抗凝固作用）により、組織及び臓器からの顕性又は不顕性の出血が起こるおそれがある。また、止血障害又は凝固障害のある患者では、本剤の投与により出血が助長されるおそれがあるので、以下の“出血リスクが高い患者”への投与の適否は、治療上の有益性及び出血の危険性を評価したうえで、慎重に判断する必要がある。

・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
・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
・頭蓋内出血又は脳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

悪性腫瘍は DVT 又は PE の好発因子であることが知られており、成人の DVT 又は PE を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験ではリバーロキサバン群及び対照薬群のいずれにおいても、活動性悪性腫瘍の合併例において、血栓塞栓症の再発頻度が高いだけでなく、出血の発現頻度も高いことが認められた。その他の患者群については、一般に出血リスクが高い患者群の事例として記載した。

9.1.2 NVAF 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験において、体重が 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率は、体重 50kg を超える部分集団の発現率に比べ高値であった。さらにリバーロキサバン群の 50kg 以下の部分集団の安全性主要評価項目の発現率はワルファリン群と比較しても高値を示した（「**Ⅴ.5.(5)患者・病態別試験**」の項を参照）。

一方、成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験において、50kg 未満の部分集団での安全性主要評価項目の発現割合が、未分画ヘパリン/ワルファリン群と比較してリバーロキサバン群で高値を示すことはなかった（下表）。

しかし、低体重例での投与経験が限られていることや、NVAF 患者を対象とした臨床試験においては、低体重の患者で出血リスクが増加する可能性が示唆されていることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。なお、特定の体重をわずかに上回る、あるいは下回ることで、出血の危険性が著しく変わるとは考えられないため、判断基準となる特定の体重をカットオフ値として記載していない。

成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相試験における体重別の安全性主要評価項目*発現割合

体重	J-EINSTEIN DVT			J-EINSTEIN PE	
	リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回 →15mg 1 日 1 回	リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回 →15mg 1 日 1 回	未分画ヘパリン/ ワルファリン	リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回 →15mg 1 日 1 回	未分画ヘパリン/ ワルファリン
50kg 未満	33.3% (1/3 例)	0.0% (0/6 例)	0.0% (0/2 例)	0.0% (0/4 例)	0.0% (0/1 例)
50kg 以上	10.5% (2/19 例)	10.5% (2/19 例)	10.0% (1/10 例)	3.8% (1/26 例)	0.0% (0/6 例)

*：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
なお、これらの試験で重大な出血は確認されていない

9.1.3 潰瘍性消化管障害のある患者に本剤が投与された場合、本剤の抗凝固作用により消化管出血の危険性が増大するおそれがあるため、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮することが重要である。

(2)腎機能障害患者

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。［2.12、2.13、16.6.1 参照］

9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス 15～29mL/min の患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の患者は除外されている。［2.13、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］

解説：

9.2.1 NVAF 患者及び成人の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験では、クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の患者を除外したため設定した。

9.2.2、9.2.3

成人を対象とした先発品の国外臨床薬理試験では、クレアチニンクリアランスが 30～49mL/min の中等度腎障害及びクレアチニンクリアランスが 15～29mL/min の重度腎障害患者にリバーロキサバンを投与した場合、クレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の正常腎機能又はクレアチニンクリアランス 50～79mL/min の軽度腎障害患者と比較して、曝露量及び薬力学的効果（抗凝固作用）の増強が認められた。したがって、中等度以上の腎障害患者には、本剤の投与を慎重に判断する必要がある。なお、成人では、腎不全（クレアチニンクリアランスが 15mL/min 未満）の NVAF 患者及び重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）の VTE 患者は禁忌である（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」の項を参照）。

小児を対象とした先発品の臨床試験では、1 歳以上で eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の重度の腎機能障害は除外されたため、これらの患者に対しては投与禁忌である（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由**」の項を参照）。小児の中等度腎機能障害（eGFR が 30～60mL/min/1.73m^2）患者における安全性情報は限られている。更に、成人で中等度の腎障害がある患者では血中濃度が上昇することが示唆されていることから、小児の中等度腎障害患者には、本剤の投与を慎重に判断する必要がある。

(3)肝機能障害患者

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］

解説：

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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）[51]、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）[57]、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）[58]が報告されている。［2.5 参照］

解説：

先発品の胎児発生に関する試験で、過剰な薬理作用の影響とみられる母体毒性に伴う子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量での総奇形発生率の増加（ウサギ）[57]（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」の項を参照）、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）[58]（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」の項を参照）、先発品の妊娠ラットにおける薬物動態試験でリバーロキサバンの胎盤通過性を示す所見[51]（「Ⅶ.5.(2)血液-胎盤関門通過性」の項を参照）が認められている。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）

(6)授乳婦

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[52]。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

解説：

先発品の哺乳ラットにおける試験で、リバーロキサバンが乳汁中に移行することが報告[52]されているので、授乳中の女性に投与することを避けることが望ましい。

(7)小児等

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

解説：

9.7.1 NVAF 患者では、小児等に対する使用経験がないため、安全性が確立していない。

9.7.2 小児の VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、受胎後 37 週以上、体重 2.6kg 以上、経口・経鼻又は胃管による栄養の期間が 10 日以上を選択基準としており、これらに該当しない生後 6 ヵ月未満の患者での有効性及び安全性は確立していないため、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、患者の状態を十分観察しながら投与する旨を記載した。

(8)高齢者

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。

解説：

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ことから、慎重に投与する必要がある。また、NVAF 患者を対象とした先発品の国内第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ことからも注意が必要である。

7. 相互作用

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］

(1)併用禁忌とその理由

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
リトナビルを含有する製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル（プリジスタ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ［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 の強力な阻害及び P-糖タンパクの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（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。
以下の経口又は注射剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポサコナゾール（ノクサフィル） 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 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
エンシトレルビル（ゾコーバ） ［2.9 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 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。
ロナファルニブ（ゾキンヴィ） ［2.10 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 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害によりクリアランスが減少する。

解説：

成人の先発品の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 の強力な阻害及び P-糖タンパクの阻害剤であるリトナビル、及びケトコナゾールを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUC で 2 倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆された。また、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であるコビシ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、出血リスクが増大するおそれがある。これらのことから、「併用禁忌」の項に、“リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビル”、“コビシスタットを含有する製剤”、“以下の経口又は注射剤：イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール”、“エンシトレルビル”及び“ロナファルニブ”を販売名とともに記載した（「**Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響**」の項を参照）。

(2)併用注意とその理由

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。	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 を強力に誘導し、P-糖タンパクを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。

解説：
ヘパリン製剤等の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤は、両剤若しくは本剤の抗凝固作用が相加的に増強されることから、注意を促すこととした。特に、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩等の抗血小板剤との併用については、出血リスクが高まることを踏まえ、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する必要がある。
また、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンとの併用については、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、NVAF 患者及び成人の DVT 又は PE 患者の初期 3 週間治療後の維持期においては、10mg 1 日 1 回への減量も含めた慎重な判断を行うことが必要である。成人の DVT 又は PE 患者に 15mg 1 日 2 回投与を行う初期 3 週間においては、抗凝固療法の有効性確保が重要であるため、曝露量増加に起因する出血リスクの増加が危惧される場合においても、本剤の減量を選択すべきでないと考えられる。したがって、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、併用は避けることとした（「**Ⅶ.1.(4)食事・併用薬の影響**」の項を参照）。
10 歳の日本人小児の平均体重は性別によらず約 30kg であり、10 歳以上の小児では、主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現量が成人と大きく異ならず、腎機能についても成人と変わらないとされている。そのため、体重 30kg 以上の小児 VTE 患者に対しては、これらの薬剤との併用時には成人と同様に 10mg 1 日 1 回へ減量することを考慮するよう記載した。

CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンと併用した場合には、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ことが報告されており、併用する場合には、本剤のクリアランスが増加し、薬効が低下するため注意する必要がある。
フェニトイン等の CYP3A4 を強力に誘導する薬剤との併用投与試験は実施されていないが、各薬剤との相互作用による本剤の薬効低下が推測されることから、注意を喚起した。

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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%）、脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）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）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）
経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。経口抗凝固薬投与後の急性腎障害の中には、血尿を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている[59),60)]。

解説：

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、成人の NVAF 患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験、成人の DVT 又は PE 患者を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験、小児 VTE を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験及び、Fontan 手術後の小児患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験の統合データにおける頻度を記載している。

11.1.1 「出血」については、成人を対象とした先発品の国内外第Ⅲ相試験で、評価項目判定委員会により「重大な出血」と判定された事象が多かった出血、医学的に重大と考えられる出血を記載した。小児 VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験のリバーロキサバン投与では「重大な出血」は認められなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血」はリバーロキサバン投与群の 3.0%（10/329 例）に認められ、重症度が軽度の出血は、胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿であり、重症度が中等度の出血は吐血、胃出血、皮下出血、鼻出血であった。

また、国内外において、経口抗凝固薬と因果関係が否定できない脾破裂の症例が報告されていること、さらに、WHO の個別症例安全性報告グローバルデータベース（VigiBase）を用いた不均衡分析において、脾破裂に関連する副作用報告数が、データベース全体から予測される値より高いことが統計学的に示されていることから、出血事象の 1 つとして「脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）」を記載した。

「出血」には、重篤な、ときには致死的な転帰を辿る可能性がある事象もあるため、本剤の投与開始後、出血性合併症の徴候も含め、異常の有無を注意深く観察すべきと考え、処置方法及び出血性合併症を記載した。

11.1.2 これまでに実施された成人を対象とした先発品の前臨床試験及び臨床試験、ならびに小児を対象とした先発品の臨床試験による検討からは、リバーロキサバン投与による肝機能障害の発現に関して特別な機序を示唆する所見は得られていない。しかしながら、成人及び小児を対象としたリバーロキサバンの臨床試験において、ALT 等の肝酵素上昇、ビリルビン上昇及び黄疸が報告されていることから、本剤を患者の肝機能に対する観察を十分に行った上で投与し、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。

11.1.3 国内での成人患者への使用において、2012 年の先発品の販売開始以後、リバーロキサバン服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が報告されており、中には死亡に至った症例も含まれていた。自発報告であるため、頻度不明であるが、本剤投与中に観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音など異常が認められた場合は、本剤を中止し、間質性肺炎の可能性を注意して適切な処置を行うこととした。

なお、小児 VTE を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、間質性肺疾患の報告はなかった。

11.1.4 成人を対象とした先発品の国外第Ⅲ相試験のリバーロキサバン投与群における血小板減少関連事象の発現頻度は、NVAF 患者で 0.49%、DVT 及び PE 患者で 0.19%であり、先発品の国内第Ⅰ～Ⅲ相試験では、重篤な血小板減少症の報告はなかった。しかしながら、国内において、2012 年の先発品の販売開始以後、リバーロキサバンとの因果関係を否定できない重篤な血小板減少の報告が集積されたため、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とした。

小児の VTE 患者を対象とした先発品の国際共同第Ⅲ相試験では、リバーロキサバン群で 5.5%（18/329 例）に認められた。血小板数が 50×10^9/L を下回ったのは、リバーロキサバン群で 3.6%（12/329 例）に認められ、いずれも重症度は軽度で、12 例中 6 例に出血が発現したが、いずれも軽微であった。なお、血小板数が 50×10^9/L を下回ったもののうち、リバーロキサバン群の 12 例中 10 例は抗がん剤を併用していた。小児 VTE 患者では、成人の場合と比べ、一般にがん化学療法実施中の患者等、血小板減少症を生じている場合が多いため、本剤による出血の危険性が増大することに十分に留意すること。

11.1.5 経口抗凝固薬投与後に起こる急性腎障害のひとつとして、抗凝固薬関連腎症（Anticoagulant-related nephropathy、ARN）が知られており、海外においては経口抗凝固薬の添付文書に ARN を追記する措置が行われた。国内においても、経口抗凝固薬について、急性腎障害又は ARN との因果関係が否定できない症例が集積したことから、注意喚起することとした。なお、ARN の判断基準等は国内外のガイドライン等で確立していないため、本項には「急性腎障害」を ARN の特徴的な所見と共に記載した[59),60)]。

(2)その他の副作用

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、血管性浮腫	
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	

副作用一覧表［先発医薬品承認時の臨床試験成績に基づく。］

○非弁膜症性心房細動患者

国内第Ⅲ相試験（試験 12620）	
安全性調査対象症例数	639
副作用等の発現症例数	326
副作用等の発現率	51.0%

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
血液及びリンパ系障害	23	(3.6)
貧血	17	(2.66)
出血性貧血	1	(0.16)
鉄欠乏性貧血	5	(0.78)
赤血球増加症	1	(0.16)
心臓障害	7	(1.1)
心不全	3	(0.47)
慢性心不全	1	(0.16)
うっ血性心不全	1	(0.16)
心肺停止	1	(0.16)
伝導障害	1	(0.16)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.16)
耳及び迷路障害	2	(0.31)
耳出血	2	(0.31)
内分泌障害	1	(0.16)
甲状腺機能低下症	1	(0.16)
眼障害	35	(5.48)
白内障	1	(0.16)
結膜出血	23	(3.6)
複視	1	(0.16)
散瞳	1	(0.16)
後嚢部混濁	1	(0.16)
網膜出血	7	(1.1)
強膜出血	1	(0.16)
硝子体出血	1	(0.16)
胃腸障害	97	(15.18)
腹部不快感	1	(0.16)
上腹部痛	2	(0.31)
肛門出血	3	(0.47)
結腸ポリープ	1	(0.16)
便秘	5	(0.78)
腸憩室	2	(0.31)
食道憩室	1	(0.16)
十二指腸潰瘍	1	(0.16)
心窩部不快感	1	(0.16)
胃出血	2	(0.31)
胃粘膜病変	2	(0.31)
胃潰瘍	3	(0.47)
出血性胃潰瘍	5	(0.78)
胃炎	2	(0.31)
萎縮性胃炎	2	(0.31)
びらん性胃炎	1	(0.16)
出血性胃炎	1	(0.16)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
歯肉出血	40	(6.26)
血便排泄	5	(0.78)
痔出血	11	(1.72)
痔核	1	(0.16)
メレナ	7	(1.1)
口腔内出血	12	(1.88)
悪心	1	(0.16)
急性膵炎	1	(0.16)
歯冠周囲炎	1	(0.16)
直腸ポリープ	1	(0.16)
逆流性食道炎	1	(0.16)
唾液変性	2	(0.31)
上部消化管出血	3	(0.47)
全身障害及び投与局所様態	12	(1.88)
胸痛	1	(0.16)
顔面浮腫	1	(0.16)
浮腫	1	(0.16)
末梢性浮腫	2	(0.31)
心突然死	1	(0.16)
突然死	6	(0.94)
口渇	1	(0.16)
肝胆道系障害	9	(1.41)
アルコール性肝疾患	1	(0.16)
胆嚢ポリープ	1	(0.16)
肝機能異常	4	(0.63)
脂肪肝	1	(0.16)
肝障害	2	(0.31)
傷害、中毒及び処置合併症	26	(4.07)
上顎炎	1	(0.16)
処置後出血	1	(0.16)
皮下血腫	4	(0.63)
硬膜下血腫	1	(0.16)
外傷性血腫	1	(0.16)
外傷性出血	3	(0.47)
創傷出血	15	(2.35)
臨床検査	52	(8.14)
ALT(GPT)増加	5	(0.78)
AST(GOT)増加	2	(0.31)
Al-P 増加	3	(0.47)
血中 CPK 増加	1	(0.16)
血中ブドウ糖増加	1	(0.16)
血中尿素増加	1	(0.16)
血中尿酸増加	3	(0.47)
尿中血陽性	18	(2.82)
C-反応性タンパク増加	1	(0.16)
薬物濃度治療量以下	1	(0.16)
γ-GTP 増加	2	(0.31)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.16)
ヘモグロビン減少	3	(0.47)
リンパ球数減少	1	(0.16)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
便潜血	7	(1.1)
便潜血陽性	9	(1.41)
血小板数減少	3	(0.47)
尿タンパク	1	(0.16)
尿中タンパク陽性	1	(0.16)
尿中ウロビリン陽性	1	(0.16)
白血球数増加	2	(0.31)
代謝及び栄養障害	7	(1.1)
食欲減退	1	(0.16)
糖尿病	3	(0.47)
痛風	1	(0.16)
高血糖	1	(0.16)
高尿酸血症	2	(0.31)
筋骨格系及び結合組織障害	9	(1.41)
滑液包炎	1	(0.16)
コンパートメント症候群	1	(0.16)
出血性関節症	4	(0.63)
筋肉内出血	5	(0.78)
筋骨格硬直	1	(0.16)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3	(0.47)
大腸腺腫	1	(0.16)
直腸癌	1	(0.16)
小細胞肺癌、病期不明	1	(0.16)
神経系障害	10	(1.56)
脳出血	2	(0.31)
脳梗塞	1	(0.16)
痙攣	1	(0.16)
浮動性めまい	1	(0.16)
味覚異常	1	(0.16)
頭痛	1	(0.16)
意識消失	1	(0.16)
被殻出血	1	(0.16)
視床出血	2	(0.31)
精神障害	1	(0.16)
幻覚	1	(0.16)
腎及び尿路障害	35	(5.48)
血尿	24	(3.76)
緊張性膀胱	1	(0.16)
腎結石症	1	(0.16)
神経因性膀胱	1	(0.16)
頻尿	2	(0.31)
腎不全	1	(0.16)
腎機能障害	5	(0.78)
尿道出血	1	(0.16)
生殖系及び乳房障害	3	(0.47)
性器出血	2	(0.31)
外陰部出血	1	(0.16)

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	101	(15.81)
鼻出血	88	(13.77)
喀血	14	(2.19)
間質性肺疾患	1	(0.16)
皮膚及び皮下組織障害	60	(9.39)
脱毛症	1	(0.16)
円形脱毛症	1	(0.16)
皮膚嚢腫	1	(0.16)
湿疹	2	(0.31)
皮下出血	50	(7.82)
過角化	1	(0.16)
爪床出血	3	(0.47)
瘙痒症	1	(0.16)
紫斑	1	(0.16)
発疹	2	(0.31)
皮膚出血	1	(0.16)
血管性紫斑病	1	(0.16)
血管障害	12	(1.88)
血腫	3	(0.47)
出血	7	(1.1)
高血圧	1	(0.16)
出血性ショック	1	(0.16)

MedDRA version 12.1

○ 成人の深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）	
安全性調査対象症例数	77
副作用等の発現症例数	30
副作用等の発現率	39.0%

国内第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
眼障害	2	(2.6)
結膜出血	1	(1.3)
結膜炎	1	(1.3)
胃腸障害	7	(9.1)
腹痛	1	(1.3)
便秘	1	(1.3)
歯肉出血	1	(1.3)
血便排泄	4	(5.2)
痔出血	1	(1.3)
口の感覚鈍麻	1	(1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4	(5.2)
末梢性浮腫	1	(1.3)
穿刺部位出血	1	(1.3)
発熱	1	(1.3)
口渇	1	(1.3)
肝胆道系障害	2	(2.6)
肝機能異常	2	(2.6)
傷害、中毒及び処置合併症	1	(1.3)
皮下血腫	1	(1.3)
臨床検査	5	(6.5)
血中ビリルビン増加	1	(1.3)
尿中血陽性	2	(2.6)
肝機能検査異常	2	(2.6)
腎及び尿路障害	1	(1.3)
慢性腎不全	1	(1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8	(10.4)
咳嗽	1	(1.3)
鼻出血	6	(7.8)
喀血	1	(1.3)
間質性肺疾患	1	(1.3)
皮膚及び皮下組織障害	10	(13)
薬疹	1	(1.3)
皮下出血	8	(10.4)
点状出血	1	(1.3)

MedDRA version 16.1

（試験 14568 及び試験 15960 のリバーロキサバン群を併合）

○ 小児の静脈血栓塞栓症患者

国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）	
安全性調査対象症例数	329
副作用等の発現症例数	90
副作用等の発現率	27.4%

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
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)
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)

国際共同第Ⅲ相試験（リバーロキサバン群）		
副作用の種類	例数	(%)
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)

MedDRA version 21.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10.過量投与

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。

解説：

本剤を過量投与した場合の処置方法として設定した。

出血の管理方法の 1 つとして、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止することとしたが、先発品の臨床試験におけるリバーロキサバンの半減期は、若年（20～45 歳）の被験者では 5～9 時間、高齢（≧75 歳）の被験者では 11～13 時間であるため、本剤の消失半減期は 5～13 時間と記載した。小児の被験者では半減期 1～4 時間を記載した。

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

［錠・OD 錠］

（OD 錠 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。

［OD 錠］

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。

解説：

［錠・OD 錠］

14.1.1 PTP シートの誤飲対策のために業界統一の対応（平成 31 年 1 月 17 日付、日薬連発第 54 号）に基づき設定した。日本気管食道科学会から患者が PTP シートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、対応を検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載した。

［OD 錠］

14.1.2、14.1.3

OD 錠の服用に関する一般的な注意（平成 31 年 1 月 17 日付、日薬連発第 54 号）を記載するとともに、脳卒中発症後等で臥位状態の患者が投与対象に含まれることを考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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[61]。

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。

解説：

15.1.1 海外で実施された抗リン脂質抗体症候群（APS）の中で特に血栓症再発のリスクが高い、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（triple positive）である患者を対象に、リバーロキサバンとワルファリンの有効性及び安全性を検討する先発品の医師主導の無作為化非盲検試験において、ワルファリン群（0/61 例）と比較して、リバーロキサバン群（7/59 例）で血栓塞栓性イベントの再発割合が高いことが報告された[61]。この報告を受けて、その他の公表論文、先発品の第Ⅲ相試験、自発症例報告データを分析した結果、抗リン脂質抗体を有する一般的な集団では血栓塞栓性イベントのリスクの増加は示されなかったが、triple positive の APS 患者では、血栓塞栓性イベントのリスクが高まると考えられたため、当該試験結果をその他の注意として記載した。

15.1.2 海外で実施された経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）後 1～7 日後の患者を対象に、リバーロキサバンをベースとした治療と抗血小板薬をベースとした治療を比較検討する先発品の試験において、リバーロキサバン群では抗血小板薬群よりも全死亡及び血栓塞栓イベントが多く認められた。TAVR 後の血栓症予防は適応外であるが、重要な情報として当該試験結果をその他の注意として記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ.非臨床試験に関する項目

［非臨床成績は先発医薬品の結果を記載した。］

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項を参照

(2)安全性薬理試験

安全性薬理試験結果の概要 [62)]

試験項目		動物種/系統等	投与量又は濃度〔投与経路〕	性別（n/群）	試験成績
中枢神経系	一般症状、自発運動量、体温	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6）	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
	痙攣誘発作用､抗痙攣作用、鎮痛作用の有無、ヘキソバルビタールによる睡眠時間に及ぼす影響	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6～8）	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
呼吸器系	最大吸気圧及び呼気圧、呼吸量、動脈血ガス分圧等	麻酔下イヌ（ビーグル、12～35 月齢）	0、3、10、30 mg/kg〔十二指腸内〕	雄（3） 雌（3）	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
心血管系	血行動態パラメータ(血圧、心拍出量、心拍数等）、心電図（PQ、QRS、QT 間隔）				
	心室再分極に及ぼす影響（カリウム電流、活動電位等）	hERG 発現 CHO 細胞、ウサギプルキンエ線維	0、0.1、1、10 μM〔*in vitro*〕	－	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
腎／泌尿器系	尿量、電解質（Na+、K+、Cl-）排泄量	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（10）	リバーロキサバンの影響は認められなかった。
糖・脂質代謝	血漿中脂質濃度、血糖値	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（6～10）	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
消化管系	消化管運動（腸管内硫酸バリウム輸送）に及ぼす影響	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（5）	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。
	リバーロキサバンの吸収に及ぼす活性炭の影響	ラット（Wistar、約 8 週齢）	10mg/kg〔経口〕	雄（3）	活性炭の投与により、リバーロキサバン血漿中濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は約 97%低下した。
血液系	血球数、ヘマトクリット、総ヘモグロビン、遊離ヘモグロビン､トロンビン時間、トロンボプラスチン時間	ラット（Wistar、約 6 週齢）	0、3、10、30 mg/kg〔経口〕	雄（8～10）	血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットにおいてリバーロキサバンの影響は認められなかった。トロンビン時間、トロンボプラスチン時間は、3mg/kg 以上で延長した。
平滑筋	摘出回腸に及ぼす影響（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニン収縮）	モルモット摘出回腸	0、0.2、2.3 μM〔*in vitro*〕	－	リバーロキサバンによる影響は認められなかった。

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、C_{max}：最高血漿中濃度

(3)その他の薬理試験 [63)]

リバーロキサバンは、グラム陽性菌に対する抗菌剤であるリネゾリドに類似の構造を有することから、リバーロキサバン並びにその代謝物 M-1、M-2 及び M-15 の抗菌作用が検討された。その結果、リバーロキサバン及びその代謝物はいずれもリネゾリド感受性菌に対し、臨床的に意義のある抗菌作用を示さなかった。
また、リバーロキサバンはリネゾリドの抗菌作用に影響を及ぼさなかった。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験 [64)]

経口投与においては、技術的に投与可能な最高用量（500mg/kg）においても死亡例は認められなかった。
静脈内投与では、投与部位の変化及び自発運動の低下、腹臥、労作呼吸等が認められた。

単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）	
		雄	雌
マウス （NMRI、雌雄各 n=5）	経口	＞500	＞500
	静注	＞25	＞25
ラット （Wistar、雌雄各 n=5）	経口	＞500	＞500

(2)反復投与毒性試験 [65)]

マウスで最長 13 週間まで、ラットで最長 26 週間まで、イヌで最長 52 週間までの反復投与毒性試験を実施したところ、検討した最高用量まで臓器毒性は認められなかった。

反復投与毒性試験

動物種 （系統）	投与期間	投与量（mg/kg） 〔投与経路〕	無毒性量 （mg/kg/日）	所見
マウス （CD1、雌雄 各 n=10）	4 週間	0、12.5、50、200 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：200 雌：50	雌 200mg/kg 群でヘマトクリット及びヘモグロビンの軽度な減少が認められた。
	13 週間	0、50、100、200 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：100 雌：200	雄 200mg/kg 群で脾臓辺縁帯の細胞密度増加が認められた。
	13 週間	0、1250、2500、5000* 〔経口（混餌）〕	雄：5000* 雌：5000*	毒性所見は認められなかった。
	13 週間	0、60、300、1500 〔経口（微粉砕）〕	雄：1500 雌：1500	毒性所見は認められなかった。
ラット （Wistar、雌雄 各 n=10、 又は 20）	4 週間	0、12.5、50、200 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：200	雄 200mg/kg 群で一過性の体重増加が認められた。
	13 週間	0、12.5、50、200 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：200 雌：200	毒性所見は認められなかった。
	13 週間	0、75、150、300 〔経口（混餌）〕	雄：＜75 雌：＜75	すべての投与群で体重増加抑制が認められた。
	13 週間	0、60、300、1500 〔経口（微粉砕）〕	雄：1500 雌：1500	毒性所見は認められなかった。
	26 週間	0、12.5、50、200 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：12.5 雌：200	雄 50mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められた。
イヌ （ビーグル、 雌雄 各 n=3 又は 4）	4 週間	0、15、50、150 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：＜15 雌：＜15	すべての投与群で観血的手技（採血、血圧測定）に伴う出血が認められた。
	13 週間	0、15、50、150 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：50	雌雄 150mg/kg 群に重度な出血及び赤血球系パラメータの減少が認められた。
	52 週間	0、5、15、50 〔経口（PEG 共沈体）〕	雄：50 雌：5	雌 15mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められた。

* 単位：ppm、PEG：ポリエチレングリコール

(3)遺伝毒性試験 [66]

ネズミチフス菌を用いた復帰変異原性試験（Ames 試験）（*in vitro*）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験（*in vitro*）、マウスを用いた小核試験（*in vivo*）において突然変異及び染色体異常誘発性は認められなかった。

(4)がん原性試験 [67]

雌雄マウス（CD1、各 n=60）並びに雌雄ラット（Wistar、各 n=60）に、リバーロキサバン 0、10、20 及び 60mg/kg を 2 年間反復経口投与したところ、いずれの動物種においても発がん性は認められなかった。

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚に関する発生試験（ラット）[68]

雌雄ラット(Wistar、各 n=24)に、リバーロキサバン 0、12.5、50 及び 200mg/kg（PEG 共沈体）を雄ラットには交配前 4 週間及びその後の交配期間から剖検まで、雌ラットには交配前 2 週間及びその後の交配期間から妊娠 7 日まで連日経口投与したところ、200mg/kg 群の雌雄動物に摂餌量の減少、同群雄動物に体重増加抑制を認めたが、受胎能や着床に対しては異常所見を認めず、無毒性量は雌雄親動物で 50mg/kg/日、生殖能及び胎児に対して 200mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[57),69]

妊娠ラット（Wistar、n=22）に、リバーロキサバン 0、10、35 及び 120mg/kg（PEG 共沈体）を妊娠 6～17 日目まで連日経口投与したところ、120mg 群の母動物に子宮内出血、貧血、摂餌量の減少、体重増加の抑制が認められ、胎児では 120mg 群で体重の減少、骨化遅延が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対して、いずれも 35mg/kg/日と推定された [69]。

妊娠ウサギ（Himalayan、n=20）に、リバーロキサバン 0、2.5、10、40 及び 160mg/kg（PEG 共沈体）を妊娠 6～20 日目まで連日経口投与したところ、2.5mg/kg 以上の群に赤色膣排泄物を認め、10mg/kg 以上の群に摂餌量・飲水量の減少、流産率の増加、着床後死亡の増加が認められた。また、母動物の毒性発現用量である 40mg/kg*以上から総奇形発生率の増加並びに軽微な骨化遅延及び胸骨分節癒合の増加が観察され、母動物の全身毒性に関連した二次的影響と考えられた。このことから、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 2.5mg/kg/日未満、母動物の生殖能及び胎児に対して 2.5mg/kg/日と推定された [57]。

*：遊離型リバーロキサバンの全身曝露量（AUC）として 3.065mg･h/L、ヒトに 1 日 1 回 15mg 投与時の 27 倍相当となる用量

3) 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（ラット）[58]

雌ラット（Wistar、n=25）に、リバーロキサバン 0、2.5、10 及び 40mg/kg を妊娠 6 日目～分娩後 21 日目まで連日経口投与したところ、40mg/kg 群の母動物に摂餌量の減少・体重増加抑制、剖検で子宮の赤色塊や肝、脾、肺、心、腎の退色と出血及び二次的な貧血を認め、分娩障害が示唆され、子宮内死亡胎児、胎盤遺残、哺育率の減少、出生児の 4 日生存率の低下が認められた。また、10mg/kg 以上の群に死産の増加が認められた。なお、F1 出生児の身体発達、反射、自発運動並びに学習及び記憶能、F1 の受胎能、F2 世代には影響が認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能並びに出生前及び出生後の F1 世代に対して 2.5mg/kg/日と推定された。

(6)局所刺激性試験

該当しない

(7)その他の特殊毒性

1) 免疫毒性[70)]

(参考)

一連の反復投与毒性試験の結果、免疫毒性を示唆する所見は認められなかったことから、免疫毒性に特化した試験は実施しなかった。なお、ラットでの 13 週間反復投与試験（0、12.5、50 及び 200mg/kg : PEG）において免疫毒性が検討された。その結果、PFCA 及び脾細胞数測定、FACS 解析（細胞表面マーカー解析）を実施した結果、免疫学的な毒性所見は認められなかった。

2) 光毒性[71)]

リバーロキサバンの光毒性をマウス線維芽細胞（3T3、A31）を用いた紫外線（5J/cm^2）照射による細胞生存率（24 時間目）を測定し、生死判別後の紫外線照射細胞の EC_{50} と非照射対照細胞の EC_{50} の比率として光毒性係数（PIF）で評価した。その結果、リバーロキサバン 250μg/mL の最高濃度においても紫外線照射の有無に関わらず細胞の生存率に差は認められず PIF は 1 と見積もられ、リバーロキサバンに光毒性はないと考えられた。

X.管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「**XIII.2.その他の関連資料**」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：イグザレルト®錠 10mg・15mg、イグザレルト®OD 錠 10mg・15mg（バイエル薬品株式会社）

同一成分薬：イグザレルト®錠 2.5mg、イグザレルト®細粒分包 10mg・15mg、
イグザレルト®ドライシロップ小児用 51.7mg・103.4mg（バイエル薬品株式会社）

7. 国際誕生年月日

2008 年 9 月 15 日（カナダ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リバーロキサバン 錠 10mg「バイエル」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00049000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日
リバーロキサバン 錠 15mg「バイエル」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00047000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日
リバーロキサバン OD 錠 10mg「バイエル」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00057000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日
リバーロキサバン OD 錠 15mg「バイエル」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00056000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量一部変更承認

■リバーロキサバン錠 10mg 及び 15mg「バイエル」、リバーロキサバン OD 錠 10mg 及び 15mg「バイエル」

承認年月日：2025 年 12 月 10 日

内容：小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果、用法及び用量の追加

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（13 桁）番号	レセプト電算 処理システム用 コード
リバーロキサバン 錠 10mg 「バイエル」	3339003F1040	3339003F1040	1297270010101　100 錠[10 錠(PTP)×10] 1297270010201　500 錠[瓶、バラ]	622972701
リバーロキサバン 錠 15mg 「バイエル」	3339003F2047	3339003F2047	1297287010101　100 錠[10 錠(PTP)×10] 1297287010201　500 錠[瓶、バラ]	622972801
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「バイエル」	3339003F3094	3339003F3094	1297232010101　100 錠[10 錠(PTP)×10]	622972301
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「バイエル」	3339003F4090	3339003F4090	1297249010101　100 錠[10 錠(PTP)×10]	622972401

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
リバーロキサバン 錠 10mg 「バイエル」	100 錠[PTP] 500 錠[バラ]	04987081787050 04987081787067	14987081186980 14987081186997	24987081186987 24987081186994
リバーロキサバン 錠 15mg 「バイエル」	100 錠[PTP] 500 錠[バラ]	04987081787074 04987081787081	14987081187338 14987081187345	24987081187335 24987081187342
リバーロキサバン OD 錠 10mg 「バイエル」	100 錠[PTP]	04987081782888	14987081186874	24987081186871
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「バイエル」	100 錠[PTP]	04987081782932	14987081186959	24987081186956

14.保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI.文　献

1. 引用文献

1) 社内資料:日本人健康成人男子における単回投与試験(イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.7)
2) 社内資料：リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験：試験 12361（外国人データ）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.8、2.7.1.2.2）
3) 社内資料：静脈血栓塞栓症の小児を対象とした国外第 I 相単回投与試験：試験 12892（イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.8）
4) 社内資料：血栓症の小児を対象とした国外第 I 相単回投与試験：試験 17992（イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.9）
5) 社内資料:日本人健康成人男子における反復投与試験(イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.8)
6) 社内資料：Through QT 試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.4.1）
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Ⅱ相試験 1（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.48）
8) 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Ⅱ相試験 2（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.44）
9) 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Ⅱ相試験 3（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.45）
10) 社内資料：急性症候性近位深部静脈血栓症患者における国外第Ⅱ相用量反応試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.12）
11) 社内資料：急性症候性近位深部静脈血栓症患者における国外第Ⅱ相用量検討試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.13）
12) 社内資料：国内外第Ⅱ相試験（PK/PD 解析）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.2.3.6）
13) 社内資料：日本人静脈血栓塞栓症患者と非日本人静脈血栓塞栓症患者における曝露量の比較（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.3.1）
14) 社内資料:静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国外第Ⅱ相単回投与試験:試験 14373(イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.10)
15) 社内資料:静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験:試験 14374(イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.11)
16) 社内資料:動脈又は静脈血栓症の小児患者を対象とした国外第Ⅰ／Ⅱ相試験:試験 17618(イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.13)
17) 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 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.46）
18) 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 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.47）

19) 社内資料：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 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5）
20) 社内資料：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 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.4）
21) 社内資料：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国内第Ⅲ相試験の統合解析（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.3.3）
22) 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 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.2）
23) 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 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）
24) 社内資料：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国外第Ⅲ相試験の統合解析（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.3.1.4.3）
25) 社内資料：急性症候性深部静脈血栓症患者又は急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相長期投与試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.3）
26) 社内資料：急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験：試験 14372（イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.12）
27) 社内資料：日本人健康高齢男女における単回投与試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.9）
28) 社内資料：日本人健康高齢男女における反復投与試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.10）
29) Kubitza D. et al.：Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 843-855
30) Perzborn E. et al.：J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521（一部社内資料）
31) Tersteegen A. et al.：J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl2): Abstract P-W-651
32) 社内資料：ラット機械的傷害誘発血栓症モデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2）
33) 社内資料：ラット静脈うっ血性血栓症モデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.6）
34) 社内資料：ラット AV シャントモデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.1）
35) 社内資料：ウサギ AV シャントモデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.7）
36) 社内資料：マウス TF 誘発血栓塞栓症モデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.8）
37) 社内資料：ラット TF 誘発凝固亢進モデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.1.9）
38) 社内資料：ラット尾出血モデルに対する作用（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2.2.1）
39) 社内資料：血小板凝集に及ぼす影響（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
40) Kaneko M. et al.：Drug Metab Pharmacokinet 2013；28: 321-331
41) Samama MM. et al.：Thromb Haemost 2010; 103: 815-825

42) 社内資料:日本人健康成人男子における 15mg 錠を用いた食事の影響試験(イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.1.2.1)
43) 社内資料：10mg 錠を用いた食事の影響試験（外国人データ）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.1.2.4)
44) 社内資料：薬物相互作用試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.4)
45) 社内資料：小児の包括的な母集団薬物動態モデル（母集団薬物動態モデル v3.0）（解析 18376）（イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.6.6)
46) 社内資料：小児における薬物動態特性（イグザレルト錠・OD 錠・細粒分包 10mg/15mg、同ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg 2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.2)
47) Weinz C. et al.：Drug Metab Dispos 2009; 37: 1056-1064（PMID：19196845)
48) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人データ）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.1.2.1)
49) Weinz C. et al.：Xenobiotica 2005; 35: 891-910（PMID：16308283)
50) 社内資料:ラットにおける臓器･組織分布(イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認､CTD2.6.4.4.2)
51) 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 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.6)
52) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.4)
53) 社内資料：血漿蛋白結合に関する検討（*in vitro*）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.1)
54) 社内資料：排泄ヒト（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.4.6.3)
55) Kubitza D. et al.：Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 703-712（一部社内資料)
56) 社内資料：肝障害患者における薬物動態（外国人データ）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.3.8)
57) 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 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6. 2.2)
58) 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 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.3)
59) Brodsky S, et al.：J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793（PMID：30420420)
60) Zakrocka I, et al.：Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173（PMID：35212199)
61) Pengo V. et al.：Blood 2018; 132: 1365-1371（PMID：30002145)
62) 社内資料：安全性薬理試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.4)
63) 社内資料：副次的薬理試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.2.3.2、2.6.2.3.3)
64) 社内資料：単回投与毒性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.2)
65) 社内資料：反復投与毒性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.3)
66) 社内資料：遺伝毒性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.4)
67) 社内資料：がん原性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.5)
68) 社内資料：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚に関する発生試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.1)
69) 社内資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
70) 社内資料：免疫毒性（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.9.2)

71) 社内資料：3T3 NRU を用いる *in vitro* 光毒性試験（イグザレルト錠 10mg/15mg 2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.6.6.9.7.1）

72) 社内資料：健康成人における 20mg 錠経口投与に対する粉砕及び経管投与の相対的バイオアベイラビリティ試験（外国人データ）（イグザレルト錠 10mg/15mg 2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.1.2.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII.参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII.備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する QA について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

［以下の情報は先発医薬品の結果を記載した。］

(1)粉砕

①錠剤の粉砕物の安定性

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
錠剤の粉砕物（10mg、15mg）	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3 ヵ月	水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった
	光照射 25℃/60%RH	シャーレ（開放）	—[a]	水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった

a　4200lx で約 12 日間照射し、総照度 120 万 lx･h
測定項目：性状、類縁物質、含量、水分等

②OD 錠の粉砕物の安定性

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
OD 錠の粉砕物（10mg、15mg）	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3 ヵ月	直径 1～2mm 程度の凝集物と水分の増加を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった
	光照射 25℃ 湿度成り行き	シャーレ（開放）	—[a]	印字由来物の退色を認めたが、それ以外の項目では変化を認めなかった

a　5000lx で約 10 日間照射し、総照度 120 万 lx･h
測定項目：性状、類縁物質、含量、水分等

注）
本データは上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。また、本投与方法における本剤の有効性及び安全性は検討しておりません。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

①錠剤の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

リバーロキサバン錠 10mg・15mg の 1 ロットについて、各 1 錠を取り、約 55℃の水 20mL を加え 5 分間放置後、かき混ぜて状態を観察した。錠剤の崩壊が認められない場合、さらに 5 分間放置し、同様な手順で観察した。また、得られた懸濁液を 8Fr.の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、両剤とも 5 分間放置では懸濁しなかったが、10 分間放置で懸濁し、8Fr.のチューブを通過した。

②OD 錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

リバーロキサバン OD 錠 10mg・15mg の 1 ロットについて、各 1 錠を取り、約 55℃の水 20mL を加え 5 分間放置後、かき混ぜて状態を観察した。また、得られた懸濁液を 8Fr.、12Fr.、14Fr.の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果、両剤とも 5 分間放置で懸濁し、8Fr.、12Fr.、14Fr.のチューブを通過した。

③OD 錠の崩壊挙動

リバーロキサバン OD 錠 10mg・15mg の 1 ロットについて、各 3 錠を取り、金属メッシュ上に静置後、定流量ポンプを用いて高さ約 8cm の錠剤上部から約 37℃の精製水を約 20mL/分の速度で滴下し、崩壊時間を測定した。その結果、平均崩壊時間はそれぞれ 20 秒及び 26 秒であった。

④錠剤の水懸濁液の安定性

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
錠剤の水懸濁液 （10mg、15mg）	室温 室内散乱光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった

水懸濁液（水 20mL）

測定項目：性状、含量

⑤OD 錠の水懸濁液の安定性

検　体	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
OD 錠の水懸濁液 （10mg、15mg）	室温 室内散乱光	無色ガラス容器	24 時間	変化を認めなかった

水懸濁液（水 20mL）

測定項目：性状、含量

注）

本データは上記条件下における結果であり、本投与方法における本剤の体内動態、有効性及び安全性は検討しておりません。

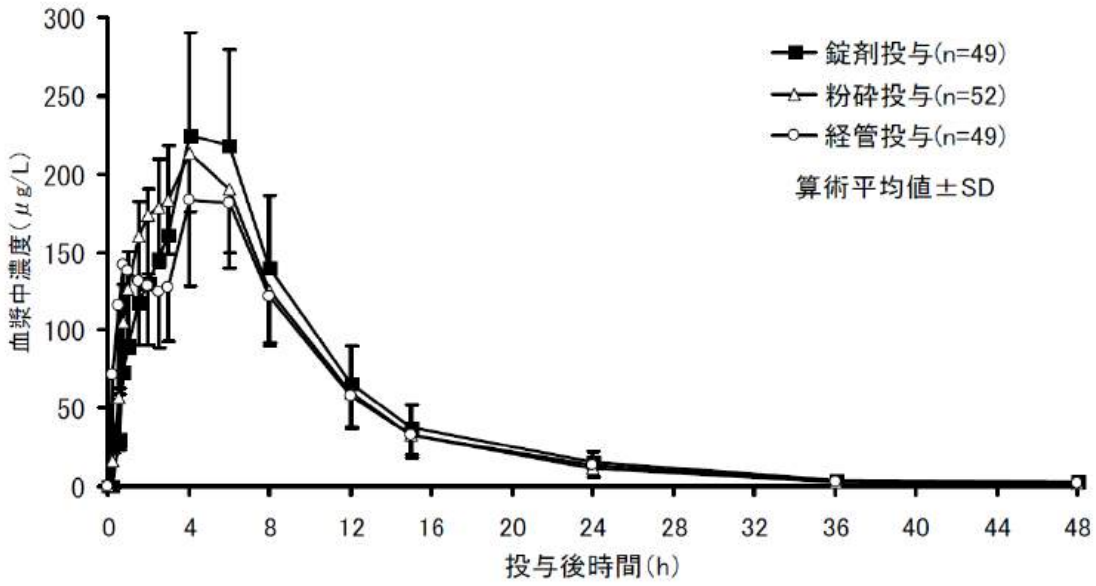
⑥錠剤粉砕及び経管投与時の薬物動態（外国人データ）[72)]

健康成人 55 例を登録し、錠剤 20mg*を粉砕後、すりおろしたリンゴに懸濁し経口投与（粉砕投与）、水に懸濁し経鼻胃管チューブにて投与（経管投与）、又は錠剤のまま経口投与（錠剤投与）し、それぞれ流動食とともに単回投与した際の薬物動態を、3 群 3 期クロスオーバー法にて比較した。

3 群 3 期の投与を完遂した 44 例における粉砕投与時及び経管投与時の錠剤投与時に対する $AUC_{0-\infty}$の比はそれぞれ 95%及び 89%、C_{max} の比はそれぞれ 90%及び 82%と、錠剤投与時と同程度であった。

*米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）

各種投与条件下におけるリバーロキサバン 20mg*単回経口投与時の血漿中濃度推移



各種投与条件下におけるリバーロキサバン 20mg*単回投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	錠剤投与（n=49)*3	粉砕投与（n=52)	経管投与（n=49)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/L)	2280/19.6	2140/19.0	2030/20.7
C_{max} (μg/L)	261/18.8	227/13.2	214/21.4
t_{max} (h) *1	4.00 (0.75-6.07)	4.00 (1.52-6.00)	4.00 (0.30-6.00)
$t_{1/2}$ (h) *2	6.88 (3.34-11.9)	6.36 (3.30-11.2)	6.47 (3.32-12.3)

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

*1：中央値（範囲）、*2：算術平均値（範囲）、それ以外は算術平均値/CV%

*3：$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ については n=48

*米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）

錠剤投与時に対する粉砕及び経管投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比と 90%信頼区間

	幾何平均値			粉砕投与/錠剤投与比（%）［90%信頼区間］	経管投与/錠剤投与比（%）［90%信頼区間］
	錠剤投与	粉砕投与	経管投与		
$AUC_{0-\infty}$(μg･h/L)	2200*1	2100	1960	95.4 ［92.38-98.60］	89.1 ［86.23-92.03］
C_{max} (μg/L)	254	229	208	90.0 ［86.08-94.08］	82.0 ［78.48-85.76］

*1：n=43、それ以外は n=44

［これらの結果に基づいた錠剤を嚥下できない場合の投与方法］

本試験成績を踏まえた議論の結果、2013 年 3 月より米国の添付文書では粉砕又は経管投与に関して以下の主旨の記載が追加された。

・ 錠剤を粉砕し、水又はすりおろしたリンゴ等の柔らかい食物と混ぜて服用させる場合には、投与後直ちに食事を摂取させる*1。
・ 錠剤を粉砕し胃管により投与する場合は、投与前に胃管の位置を確認した上で*2、少量の水とともに胃管を通じて投与後、水で胃管を洗浄し、直ちに経腸栄養を行う*1。

なお、錠剤粉砕後の各種懸濁液中での安定性については、「**Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性**」の項を参照。

*1：本剤は水に溶けにくいことから、空腹時に投与した際は吸収が低下するが、食後投与した際には吸収が増加しバイオアベイラビリティの改善が認められていることから、食事とともに投与することとされている。
（錠剤 10mg 及び 15mg 投与時の食事の影響については「**Ⅷ.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項を参**照）

*2：リバーロキサバンが小腸近位部で局所放出された際の AUC 及び C_{max} は、錠剤を経口投与した場合と比較しそれぞれ 29%及び 56%低下することが示されている。

注 1) 本試験結果は、外国人を対象に、米国で発売されているリバーロキサバン製剤（Xarelto® Tablets 20mg）を用いて、錠剤経口投与時に対する、粉砕及び経管投与時の相対バイオアベイラビリティ並びに忍容性を検討した結果である。

注 2) 本剤の成人における承認用法及び用量は以下のとおりである。

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

2. その他の関連資料

〈医療従事者向け資材〉

・リバーロキサバン「バイエル」適正使用ガイド小児用：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

〈患者向け資材〉

・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」
・リバーロキサバン錠・OD 錠「バイエル」（抗凝固剤）を服用しています（服薬患者さんカード）
・リバーロキサバン錠・OD 錠「バイエル」を服用される心房細動の患者さんへ（心房細動についてよく知ろう）
・リバーロキサバン錠・OD 錠「バイエル」を服用される静脈血栓塞栓症の指導さんへ（静脈血栓塞栓症についてよく知ろう）
・リバーロキサバン「バイエル」を服用されるお子さまとそのご家族へ：（小児）静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

〈患者指導箋〉

・リバーロキサバン錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ
・リバーロキサバン錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ（非弁膜症性心房細動）
・リバーロキサバン錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ（静脈血栓塞栓症）
・リバーロキサバン OD 錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ
・リバーロキサバン OD 錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ（非弁膜症性心房細動）
・リバーロキサバン OD 錠「バイエル」を服用される患者さんとご家族の方へ（静脈血栓塞栓症）

第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

PP-Riv_GX-JP-0001-19-10
RIAIF82610
2026 年 10 月改訂