

2022年10月作成（第1.1版）

市販直後調査

2.5mg錠:2022年10月~2023年4月

対象効果:下肢血行再建術施行後の
末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。-----

新医薬品の「使用上の注意」の解説

選択的直接作用型第Ⅹa 因子阻害剤

処方箋医薬品^{注)}イグザレルト[®]錠 2.5mg

Xarelto tablets 2.5mg

一般名：リバーロキサバン錠

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、8.1-8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

製造販売元 バイエル薬品株式会社

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）〔出血を助長するおそれがある。〕〔1.1、11.1.1参照〕
- 2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者〔9.3.1参照〕
- 2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh分類B又はCに相当）のある患者〔9.3.2、16.6.2参照〕
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕
- 2.6 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者〔10.1、16.7.1参照〕
- 2.7 コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.8 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者〔10.1、16.7.2参照〕
- 2.9 急性細菌性心内膜炎の患者〔血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕
- 2.10 腎不全（eGFR15mL/min1.73/m²未満）の患者〔9.2.1、16.6.1参照〕

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

はじめに

イグザレルトの有効成分であるリバーロキサバンは、ドイツ Bayer 社で開発された経口第 Xa 因子阻害剤です。

本剤は、第 Xa 因子活性部位との親和性が高く、選択的かつ直接的に第 Xa 因子を阻害し、また良好な体内吸収と高いバイオアベイラビリティを有する薬剤として開発されました。

海外では、成人において「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を適応とした臨床開発が先行して行われ、2008 年 9 月、世界で初めての経口投与可能な選択的直接作用型の第 Xa 因子阻害剤としてカナダにおいて承認されました。以降、2011 年には「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」、及び「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」についてウクライナや欧州等で承認されました。

その後、「急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」について欧州等で、「冠動脈疾患患者又は下肢血行再建術施行後を含む末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」について米国や欧州等で承認を取得しています。また、小児において「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」について米国や欧州等で、「フォンタン手術後の先天性心疾患患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」について米国で承認を取得しています。現在、成人および小児において、上記のいずれかの適応症で、世界 130 ヶ国以上で承認を取得しています（2022 年 2 月時点）。

国内では、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応とした臨床開発が先行して行われました。臨床開発にあたっては、日本人を対象とした国内第 I 相試験及び臨床薬理試験の後、非弁膜症性心房細動患者を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討することを目的とした国内第 II 相試験が行われました。これらの結果と、外国人患者を対象とした薬物動態成績との比較等に基づき、本剤の用法及び用量を海外より低く設定し、日本人の非弁膜症性心房細動患者を対象とした日本独自の国内第 III 相試験を実施しました。その結果、本剤 1 日 1 回投与による有効性と安全性が確認されたことから、国外第 III 相試験成績を加えて承認申請を行い、「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）を適応として、2012 年 1 月にイグザレルト錠 10mg、15mg の承認を取得しました。

さらに、国内外の臨床試験成績を主な根拠として、イグザレルト錠 10mg、15mg について「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）の効能又は効果、用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 9 月に承認を取得しました。

また、錠剤をそのまま服用することが難しい場合を考慮し、イグザレルト細粒分包の承認を 2015 年 9 月及び 12 月に、さらに水なしでも服用可能な口腔内崩壊（OD）錠の承認を 2020 年 8 月に、上記効能又は効果で取得しました。

その後、小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第 III 相試験成績を主な根拠として、2021 年 1 月に小児における「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、用法及び用量に

関するイグザレルト錠、同細粒分包及び OD 錠の承認事項一部変更承認、並びに小児の発育段階の広範囲な体格（体重）に対応可能な小児向けの製剤として開発したドライシロップの承認を取得しました。

イグザレルト錠 10mg、15mg 及びイグザレルト細粒分包 10mg、15mg においては、SPAF 及び成人 VTE の特定使用成績調査を実施し、その後、再審査申請を行った結果、2022 年 3 月に医薬品、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第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得ました。

さらに、この度、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績を主な根拠として、「下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制」（PAD）の効能又は効果と、その用法及び用量に合わせた剤形であるイグザレルト錠 2.5mg の追加承認申請を行い、2022 年 6 月に承認を取得しました。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項を添付文書の各項目別に解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本解説書は、承認時の情報に基づき作成しております。本剤の使用に際しましては、最新の添付文書、インタビューフォーム、適正使用に関する資料並びに関連学会のガイドラインも併せてご参照くださいますようお願いいたします。

目 次

1. 警告	2
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	2
4. 効能又は効果	5
6. 用法及び用量	10
8. 重要な基本的注意	16
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
9.1 合併症・既往歴等のある患者	20
9.2 腎機能障害患者	22
9.3 肝機能障害患者	23
9.6 授乳婦	24
9.7 小児等	24
9.8 高齢者	24
10. 相互作用	25
10.1 併用禁忌(併用しないこと)	25
10.2 併用注意(併用に注意すること)	28
11.1 重大な副作用	31
11.2 その他の副作用	32
14. 適用上の注意	34
14.1 薬剤交付時の注意	34
15. その他の注意	34
15.1 臨床使用に基づく情報	34
■参考情報	36

※ 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

※ 本解説書においては以下の略号を用います。

- (1) NVAF：非弁膜症性心房細動
- (2) 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
- (3) VTE：静脈血栓塞栓症
- (4) DVT：深部静脈血栓症
- (5) PE：肺血栓塞栓症
- (6) PAD：末梢動脈疾患

※ 「重大な出血事象」とは、「死亡に至った出血」、「2 g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血」、「2単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血」のいずれかの出血を指します。

※ 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」とは、「複数部位からの出血」、「5分以上の歯肉の出血」、「肉眼的血尿(自発的な出血。医学的手技に関連する場合は24時間以上継続するもの)」、「直腸の出血、喀血、吐血」、「静脈穿刺後の5分を超える出血延長」、「100 cm²を超える皮膚の血腫、又は5分を超えて継続する又は反復的な鼻出血」等の出血を指します。

1. 警告

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

【解説】

- (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ります。従って、本剤の使用にあたっては、本剤投与の適否を慎重に判断下さい。また、本剤の処方前には、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ご指導下さい。
- (2) 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して下さい。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って下さい。

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

【解説】

本剤が使用される下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、脊椎・硬膜外麻酔を併用することが想定されるため、同種同効品の添付文書を参考に設定しました。

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ります。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行って下さい。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な「使用上の注意」の記載に準じて、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ました。

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]

【解説】

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

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [9.3.1参照]

【解説】

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恐れがあるので、“凝固障害を伴う肝疾患の患者”を禁忌としました。

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]

【解説】

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、血漿中本剤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るため、“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”を禁忌としました。

（参考）Child-Pugh 分類

臨床所見と機能検査を組み合わせた肝硬変の指標。下表の各項目を重症度に応じて 1-3 点にスコア化し、その合計が 5-6 点をグレード A（軽度）、7-9 点をグレード B（中等度）、10-15 点をグレード C（重度）と 3 段階に分類する。

評点	1点	2点	3点
脳症	なし	軽度	ときどき昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン濃度(mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン濃度(g/dL)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

総スコア	クラス	重症度
5~6	A	軽度
7~9	B	中等度
10~15	C	重度

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

【解説】

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、妊娠ラットにおける薬物動態試験で本剤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ません。また、妊娠中の女性における本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていません。よって、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌としました。

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

【解説】

国外臨床薬理試験において、チトクローム P450 3A4（CYP3A4）及び P-糖蛋白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ため、HIV プロテアーゼ阻害剤を禁忌としました（「相互作用」の項 27 ページをご参照下さい）。

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]

【解説】

チトクローム P450 3A4（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”を禁忌としました（「相互作用」の項 27 ページをご参照ください）。

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

【解説】

国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖蛋白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ました。したがって、アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール及びケトコナゾール、ただしフルコナゾール及びホスフルコナゾールを除く）の経口又は注射剤を投与中の患者”には本剤を投与しないで下さい（「相互作用」の項 27 ページをご参照下さい）。

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

【解説】

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って形成された疣贅は脆弱で剥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ます。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剥離し、塞栓症を発現する恐れがあるため、“急性細菌性心内膜炎の患者”を禁忌としました。

2.10 腎不全 (eGFR15mL/min/1.73 m²未満) の患者 [9.2.1、16.6.1参照]

【解説】

腎不全 (eGFR15mL/min/1.73m² 未満) の患者については、国際共同第Ⅲ相試験 (VOYAGER 試験、以下、試験 17454) では除外されています。腎不全の患者における使用経験がないため、腎不全の患者には本剤を投与しないでください。

4. 効能又は効果

下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制

【解説】

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患 (PAD) 患者を対象とした試験 17454 の成績に基づいて当該効能又は効果が設定されました。

試験 17454 は、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型の第Ⅲ相試験であり、下肢の血管内又は外科的血行再建術施行後 10 日以内の症候性 PAD 患者に対して、アセチルサリチル酸 (アスピリン、以下、ASA) 100mg 1 日 1 回を用いる基礎治療を行い、リバーロキサバン 2.5mg 又はプラセボを 1 日 2 回上乘せ投与する投与群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割付けました。全体集団 (Intention-to-treat 解析対象集団、以下、ITT) の 6,564 例において、外科的血行再建術が 34.6% (2,271 例)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 46.9% (3,080 例)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 18.5% (1,213 例) であり、両投与群でその内訳は同様でした。日本人集団の 459 例においては、外科的血行再建術の層が 19.4% (89 例)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありが 47.9% (220 例)、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしが 32.7% (150 例) でした。

全体集団 (安全性解析対象集団、以下、SAF) における治験薬 (リバーロキサバン又はプラセボ) の平均投与期間 (中央値) は、リバーロキサバン群で 730.7 日 (782.0 日)、プラセボ群で 745.7 日 (796.0 日) でした。日本人集団における治験薬の平均投与期間 (中央値) はリバーロキサバン群で

748.5日(764.0日)、プラセボ群で771.8日(796.0日)でした。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、両投与群の被験者の半数以上が24ヵ月を超えて治験薬を服用していました。

有効性の結果

全体集団

試験17454において、リバーロキサバン2.5mg1日2回とASA100mg1日1回の併用投与(リバーロキサバン群)又はASA100mg1日1回の単剤投与(プラセボ群)が比較されました。有効性主要評価項目とした血栓性血管イベント〔心筋梗塞(以下、MI)、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血(以下、ALI)、又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント〕は、無作為割付けから有効性の主解析(ITT解析)のカットオフ日(Efficacy cut-off date、以下、ECOD)までの期間に、リバーロキサバン群で15.5%(508/3,286例)、プラセボ群で17.8%(584/3,278例)の被験者に認められ、発現率(100人年あたり)はそれぞれ6.81及び8.01でした。有効性主要評価項目に関して、ASAと併用した場合のリバーロキサバンのプラセボに対する優越性が示されました〔ハザード比(以下、HR):0.85、両側95%信頼区間(以下、95%CI):0.76~0.96、p=0.0043(片側Log-rank検定)](表1)。

ALIは、有効性主要評価項目の構成要素の中でプラセボ群における発現例数が最も多く、リバーロキサバンのプラセボに対するイベント発現リスク低減効果が最も顕著に認められました(HR:0.67、95%CI:0.55~0.82)。HRは、MIで0.88(95%CI:0.70~1.12)、虚血性脳卒中で0.87(95%CI:0.63~1.19)、心血管死で1.14(95%CI:0.93~1.40)、血管系の原因による大切断で0.89(95%CI:0.68~1.16)でした。

表1 有効性主要評価項目(試験17454、全体集団、ITT解析、ICAC判定)

	リバーロキサバン + ASA		ASA		ハザード比 (95%信頼区間)	P値
	N=3,286 (100%) %/年 n (%)	(95%信頼区間)	N=3,278 (100%) %/年 n (%)	(95%信頼区間)		
有効性主要評価項目 (以下の血栓性血管イベントの複合)	508 (15.5%)	6.81 (6.23, 7.43)	584 (17.8%)	8.01 (7.37, 8.69)	0.85 (0.76, 0.96)	0.0043 (優越性)
心筋梗塞	131 (4.0%)	1.68 (1.40, 1.99)	148 (4.5%)	1.90 (1.61, 2.23)	0.88 (0.70, 1.12)	0.3060
虚血性脳卒中	71 (2.2%)	0.90 (0.71, 1.14)	82 (2.5%)	1.04 (0.83, 1.30)	0.87 (0.63, 1.19)	0.3777
心血管死	199 (6.1%)	2.47 (2.14, 2.84)	174 (5.3%)	2.15 (1.85, 2.50)	1.14 (0.93, 1.40)	0.1971
急性下肢虚血	155 (4.7%)	2.01 (1.71, 2.36)	227 (6.9%)	3.01 (2.63, 3.42)	0.67 (0.55, 0.82)	0.0001
血管系の原因による 大切断	103 (3.1%)	1.32 (1.08, 1.60)	115 (3.5%)	1.48 (1.22, 1.77)	0.89 (0.68, 1.16)	0.4019

心血管死: 心血管死及び原因不明の死亡, ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee (独立中央判定委員会), 解析方法: 血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無により層別したCox比例ハザードモデル(ハザード比及び95%信頼区間, 共変量: 投与群), 及びLog-rank検定(P値, 片側有意水準0.025, 固定効果: 投与群)

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164 /Table14.2.1/1

日本人集団

日本人集団（ITT）において、ECOD までの有効性主要評価項目の発現は、リバーロキサバン群で 10.0%（23/230 例）、プラセボ群で 13.5%（31/229 例）に認められ、発現率（100 人年あたり）はリバーロキサバン群で 4.35、プラセボ群で 6.00、リバーロキサバン群のプラセボ群に対する HR は 0.72（95%CI：0.42～1.24）でした。日本人集団では全体集団と異なり、心血管死も含めて、有効性主要評価項目のすべての構成要素において HR の点推定値は 1 を下回りました（表 2）。

表 2 有効性主要評価項目（試験 17454、日本人集団、ITT 解析、ICAC 判定）

	リバーロキサバン + ASA N=230 (100.0%)		ASA N=229 (100.0%)		ハザード比 (95%信頼区間)
	n (%)	%/年 (95%信頼区間)	n (%)	%/年 (95%信頼区間)	
有効性主要評価項目 (以下の血栓性血管イベントの複合)	23 (10.0%)	4.35 (2.76; 6.53)	31 (13.5%)	6.00 (4.08; 8.52)	0.72 (0.42, 1.24)
心筋梗塞	5 (2.2%)	0.91 (0.29; 2.12)	9 (3.9%)	1.67 (0.76; 3.17)	0.54 (0.18, 1.62)
虚血性脳卒中	8 (3.5%)	1.46 (0.63; 2.88)	8 (3.5%)	1.49 (0.64; 2.93)	0.98 (0.37, 2.60)
心血管死	4 (1.7%)	0.71 (0.19; 1.83)	8 (3.5%)	1.46 (0.63; 2.88)	0.46 (0.14, 1.52)
急性下肢虚血	5 (2.2%)	0.90 (0.29; 2.11)	11 (4.8%)	2.09 (1.05; 3.75)	0.44 (0.15, 1.27)
血管系の原因による大切断	2 (0.9%)	0.36 (0.04; 1.30)	3 (1.3%)	0.56 (0.11; 1.63)	0.66 (0.11, 3.97)

心血管死：心血管死及び原因不明の死亡、ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee（独立中央判定委員会）、解析方法：血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無により層別したCox比例ハザードモデル（ハザード比及び95%信頼区間、共変量：投与群）

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.2.1/1

安全性の結果（出血事象）

全体集団

試験 17454 の全体集団（SAF）において、安全性主要評価項目〔“Thrombolysis in Myocardial Infarction（以下、TIMI）”分類の「大出血」〕の発現は、On-treatment 期間に、リバーロキサバン群で 1.9%（62/3,256 例）、プラセボ群で 1.4%（44/3,248 例）の被験者に認められ、発現率（100 人年あたり）は、それぞれ 0.96 及び 0.67 でした。

TIMI 分類の「大出血」の結果は、主に、「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL 以上のヘモグロビン値の低下又は 15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現によるものでした〔100 人年あたりの発現率：リバーロキサバン群 0.71 及びプラセボ群 0.36〕。「致死性出血」及び「頭蓋内出血」はいずれも冠動脈バイパス術（以下、CABG）に関連しない出血でした（表 3）。

表 3 TIMI 分類の「大出血」(試験 17454、全体集団、ICAC 判定)

	リバーロキサバン + ASA N=3,256 (100%)		ASA N=3,248 (100%)	
	n (%)	%/年 (95%信頼区間)	n (%)	%/年 (95%信頼区間)
大出血 (TIMI分類)	62 (1.9%)	0.96 (0.73; 1.23)	44 (1.4%)	0.67 (0.48; 0.90)
致死性的出血	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)
頭蓋内出血	13 (0.4%)	0.20 (0.11; 0.34)	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.41)
冠動脈バイパス術と関連の ない出血	62 (1.9%)	0.96 (0.73; 1.23)	43 (1.3%)	0.65 (0.47; 0.88)
致死性的出血	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)	6 (0.2%)	0.09 (0.03; 0.20)
頭蓋内出血	13 (0.4%)	0.20 (0.11; 0.34)	17 (0.5%)	0.26 (0.15; 0.41)
臨床的に重大な出血の明 白な徴候があり、5 g/dLを 超えるヘモグロビン濃度 の低下、ヘモグロビン値が 得られていない場合は 15%を超えるヘマトクリ ット値の低下を伴うもの	46 (1.4%)	0.71 (0.52; 0.95)	24 (0.7%)	0.36 (0.23; 0.54)
冠動脈バイパス術と関連の ある出血	0	0 (0.00; 0.06)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)
致死性的出血	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)
周術期の頭蓋内出血	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)
出血のコントロールのため の胸骨切開閉鎖後の再 手術	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)
48時間以内における全血 あるいは濃厚赤血球5単 位超の輸血 (cell saver systemによる自己血輸血 は血液製剤に含まない)	0	0 (0.00; 0.06)	1 (<0.1%)	0.02 (0.00; 0.08)
24時間以内における胸腔 チューブからの出血が2L 超	0	0 (0.00; 0.06)	0	0 (0.00; 0.06)

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)

ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee (独立中央判定委員会)

Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Table 14.3.1.3/1

日本人集団

日本人集団 (SAF) では、On-treatment 期間における TIMI 分類の「大出血」の発現は、リバーロキサバン群で 3.5% (8/229 例)、プラセボ群で 3.1% (7/229 例) の被験者に認められ、発現率 (100 人年あたり) は、それぞれ 1.72 及び 1.46 でした。リバーロキサバン群における TIMI 分類の「大出

血」の結果は、全体集団と同様に、主に「臨床的に明らかな出血の徴候」（5g/dL以上のヘモグロビン値の低下又は15%以上のヘマトクリット値の低下）の発現によるものでした。「致死出血」は両投与群共に0.4%（1/229例）、「頭蓋内出血」はリバーロキサバン群で0.4%（1例）及びプラセボ群で2.2%（5例）に発現しました（表4）。

表4 TIMI 分類の「大出血」（試験 17454、日本人集団、ICAC 判定）

	リバーロキサバン + ASA N=229 (100%)		ASA N=229 (100%)	
	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)	n (%)	n/100 p-yrs (95% CI)
大出血 (TIMI分類)	8 (3.5%)	1.72 (0.74; 3.39)	7 (3.1%)	1.46 (0.59; 3.00)
致死出血	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)
頭蓋内出血	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.43)
冠動脈バイパス術と関連のない出血	8 (3.5%)	1.72 (0.74; 3.39)	7 (3.1%)	1.46 (0.59; 3.00)
致死出血	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.15)
頭蓋内出血	1 (0.4%)	0.21 (0.01; 1.18)	5 (2.2%)	1.04 (0.34; 2.43)
臨床的に重大な出血の明白な徴候があり、5 g/dLを超えるヘモグロビン濃度の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は15%を超えるヘマトクリット値の低下を伴うもの	7 (3.1%)	1.51 (0.61; 3.10)	2 (0.9%)	0.41 (0.05; 1.49)
冠動脈バイパス術と関連のある出血	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)
致死出血	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)
周術期の頭蓋内出血	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)
出血のコントロールのための胸骨切開閉鎖後の再手術	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)
48時間以内における全血あるいは濃厚赤血球5単位超の輸血 (cell saver systemによる自己血輸血は血液製剤に含まない)	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)
24時間以内における胸腔チューブからの出血が2L超	0	0 (0.00; 0.78)	0	0 (0.00; 0.76)

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)

ICAC = Independent Clinical Adjudication Committee (独立中央判定委員会)

Source: 5.3.5.1.2 17454_J_analysis/Table 14.3.1.3/1

6. 用法及び用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして 2.5mg を 1 日 2 回経口投与する。

【解説】

下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした試験 17454 において、リバーロキサバンの ASA 100mg への上乗せ投与を検討する上での用法・用量とした 2.5mg 1 日 2 回は、下肢 PAD と共にアテローム動脈硬化性疾患の 1 つである急性冠症候群（以下、ACS）発症後の患者を対象とし、ASA 単剤療法、あるいは ASA+チエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン）の 2 剤併用療法へのリバーロキサバンの上乗せ投与を検討した国外第Ⅱ相試験（試験 11898）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）の成績に基づいて選択されました。

ACS 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11898）

試験 11898 は、ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、段階的用量漸増、並行群間比較試験であり、ASA 単剤療法（以下、患者層 1）及び ASA+チエノピリジン系抗血小板薬 2 剤併用療法（以下、患者層 2）にリバーロキサバンを 6 ヶ月間にわたり上乗せ投与した際の安全性及び有効性が検討されました。リバーロキサバンの 1 日用量は 5、10、15 及び 20mg とし、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の検討が行われました。

その結果、1 日用量 5 及び 10mg では 1 日 2 回投与の方が 1 日 1 回投与よりも有効性が高く、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が、ベネフィットとリスクのバランスが良好な用法・用量であることが示唆されました。この成績より、国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）の検討用法・用量として、リバーロキサバン 2.5mg 及び 5mg の 1 日 2 回投与が選択されました。

ACS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 13194）

試験 13194 は、ACS 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、イベント主導型、並行群間比較試験であり、試験の主目的は、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイントを有効性主要評価項目として、ASA 単剤療法（患者層 1）あるいは ASA+チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用療法（患者層 2）にリバーロキサバン（2.5 及び 5mg 1 日 2 回）を上乗せ投与した際の効果を、プラセボを対照として検証することでした。日本人被験者 400 例を含む 15,526 例が、リバーロキサバン 2.5mg 1 日 2 回投与群（以下、2.5mg 群）、リバーロキサバン 5mg 1 日 2 回投与群（以下、5mg 群）及びプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 で無作為に割付けられました。患者層別の被験者数は、患者層 1 が 1,053 例、患者層 2 が 14,473 例でした（全無作為化集団）。有効性主要評価項目に関する患者層併合での用量群併合リバーロキサバン群〔患者層 1（2.5mg 群と 5mg 群）+患者層 2（2.5mg 群と 5mg 群）〕の患者層併合プラセボ群（患者層 1+患者層 2）に対する優越性が検証されました。また、リバーロキサバンの各用量群（患者層 1+患者層 2）とプラセボ群（患者層 1+患者層 2）の比較においても、有効性主要評価項目に関するリバーロキサバンの優越性がいずれの用量群においても示されました。

安全性主要評価項目である TIMI 出血分類の「大出血〔冠動脈バイパス術（以下、CABG）関連出

血を除く]」の発現割合は総じて低い結果であり、出血事象以外の有害事象の発現については、リバーロキサバン各群とプラセボ群の間に明らかな差は認められませんでした。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

【解説】

試験 17454 では、ASA 腸溶錠 100mg が治験薬として被験者に交付されました。国内で、リバーロキサバン 2.5mg 1日2回と併用可能とする ASA の用量は、以下の理由に加えて、国内の低用量 ASA 製剤が ASA 腸溶錠 100mg 及び制酸緩衝 ASA 錠 81mg であることを踏まえ、81~100mg/日とすることが妥当と判断しました。

- ASA の抗血小板作用は、血小板シクロオキシゲナーゼの不可逆的阻害が、75mg/日以上の上乗せ投与により達成され、多数の臨床試験の結果から、この用量範囲では、剤型の違いに関わらず、心血管イベントの抑制効果が示されている。
- また、メタアナリシス*)では、脳卒中急性期及び急性 MI 発症後に速やかな抗血小板作用の発現を要する場合を除き、明確な有効性を示す最も低い用量範囲は 75~150mg/日であると示されており、国内外のガイドラインの推奨内容と一致している。

*: Antithrombotic Trialists' Collaboration, Br Med J 2002;324:71-86 (5.4.40)

- ACS 患者を対象とした試験 11898 及び試験 13194 において用量範囲 75~100mg/日、CAD 又は PAD 患者を対象とした試験 15786 において 100mg/日の ASA に対する、リバーロキサバン 2.5mg 1日2回の上乗せ投与がアテローム血栓性イベントの抑制に有効であることが示されており、安全性プロファイルを確認済みである。
- 国外では、試験 11898 及び試験 13194 に基づき承認された「心臓バイオマーカーの上昇を伴う ACS 後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」、及び試験 15786 に基づき承認された「CAD 又は症候性 PAD の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の適応症に関して、リバーロキサバンと併用する際の ASA の 1日用量は、75~100mg/日とされており、この用量の ASA とリバーロキサバン 2.5mg 1日2回との併用についての使用経験も蓄積されている。

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

【解説】

クロピドグレルの併用に関して、試験 17454 の治験実施計画書では、以下を規定しており、血行再建術施行後最長 30 日間、長期間の使用が必要と医師が判断する場合においても最長 6 ヶ月間までのクロピドグレルの併用が許容されていました。

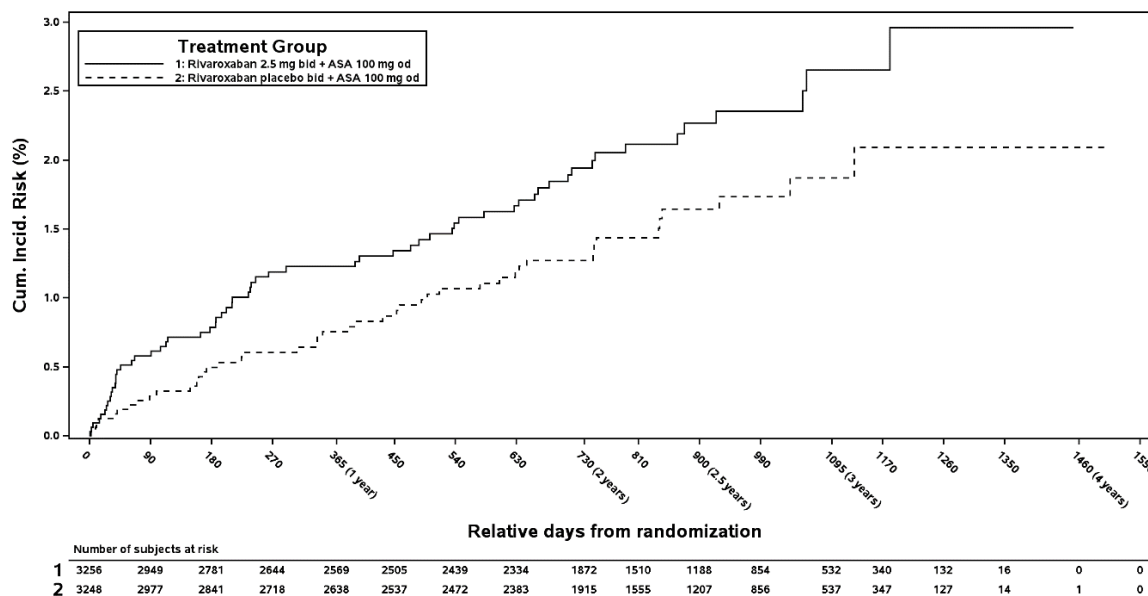
< 治験実施計画書の規定 >

クロピドグレルの投与を本治験組入れの根拠とする血行再建術後最長 30 日間（あるいは、複雑な手技又はデバイスに対して、さらに長期間の使用が必要と治験担当医師が判断した場合は、最長 6 ヶ月間）の予定で追加してもよい。クロピドグレルの投与期間は、各国の標準的治療及び国際的な診療ガイドライン（通常 30 日間、あるいは薬剤溶出性の製品又はデバイスを使用する場合は最長 60 日間）に従い、必要最小限に抑えることが強く推奨される。

試験 17454 の被験者（ITT）における実際のクロピドグレル併用期間は、血管内血行再建術でクロピドグレルの使用ありの層も含めて、全体集団ではほとんどの被験者で 60 日以下であり、併用期間の分布も両投与群で同様でした。外科的血行再建術の層、及び血管内血行再建術でクロピドグレルの使用なしの層においても、実際には試験組入れの根拠とした血行再建術施行後にクロピドグレルが使用された場合がありますが、その大半で併用期間は 30 日以下でした。

試験 17454 において、無作為割付け後 30 日以内より、TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率にリバーロキサバン群とプラセボ群の間で乖離が認められたものの、その後、投与群間の差は無作為割付け後約 9 ヶ月で定常に達しました（図 1）。これらのことから、血行再建術施行後には、その手技又はデバイスに応じてクロピドグレルの併用は必要であるものの、試験 17454 の規定と同様に、その併用期間は必要最小限に抑えることが適切と考えられ、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、血行再建術施行後の初期治療におけるクロピドグレルの併用期間に関する注意喚起を設定することとしました。

図1 On-treatment 期間に認められた TIMI 分類の「大出血」の累積イベント発現率の Kaplan-Meier 曲線 (試験 17454、SAF) 【全体集団】



bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.3.1.3/4、

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

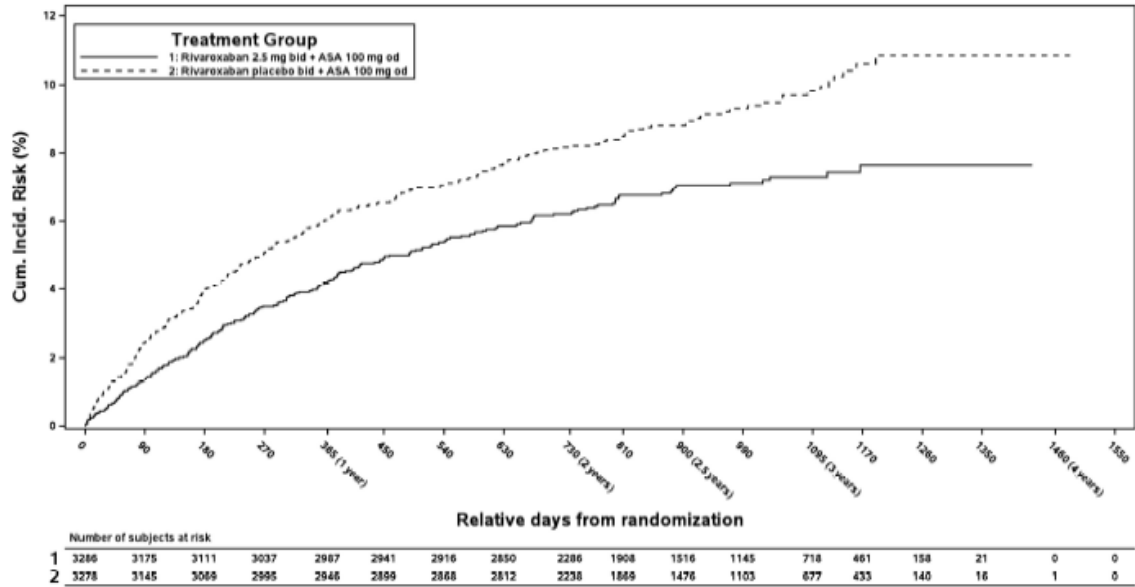
【解説】

肢血行再建術施行後の PAD 患者では血栓性血管イベントの発現リスクが高く、実際に試験 17454 の結果においても、特に重大な肢イベント (以下、MALE) 及びその構成要素 [急性下肢虚血 (以下、ALI) 及び血管系の原因による大切断] の発現リスクが血行再建術施行後早期に高いことが、Kaplan-Meier 曲線から示されています (MALE: 図 2、ALI、及び血管系の原因による大切断: 図 3)。また、これら評価項目に対するリバーロキサバン投与による治療効果も早期から発現することが、Kaplan-Meier 曲線から示唆されています。

安全性主要評価項目である TIMI 分類の「大出血」について、無作為割付け後 30 日からリバーロキサバン群でプラセボ群に比した増加が認められましたが、ベネフィットとリスクの解析 (図 4) から、無作為割付け後早期より、リバーロキサバン投与のベネフィットはリスクを上回ることが示唆されています。

以上のことから、リバーロキサバン投与の開始時期と期間について、「7. 用法及び用量に関連する注意」に、下肢血行再建術が成功し止血が確認できた場合に早期にリバーロキサバン投与を開始すること、及び治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与を継続することについての注意喚起を設定することとしました。

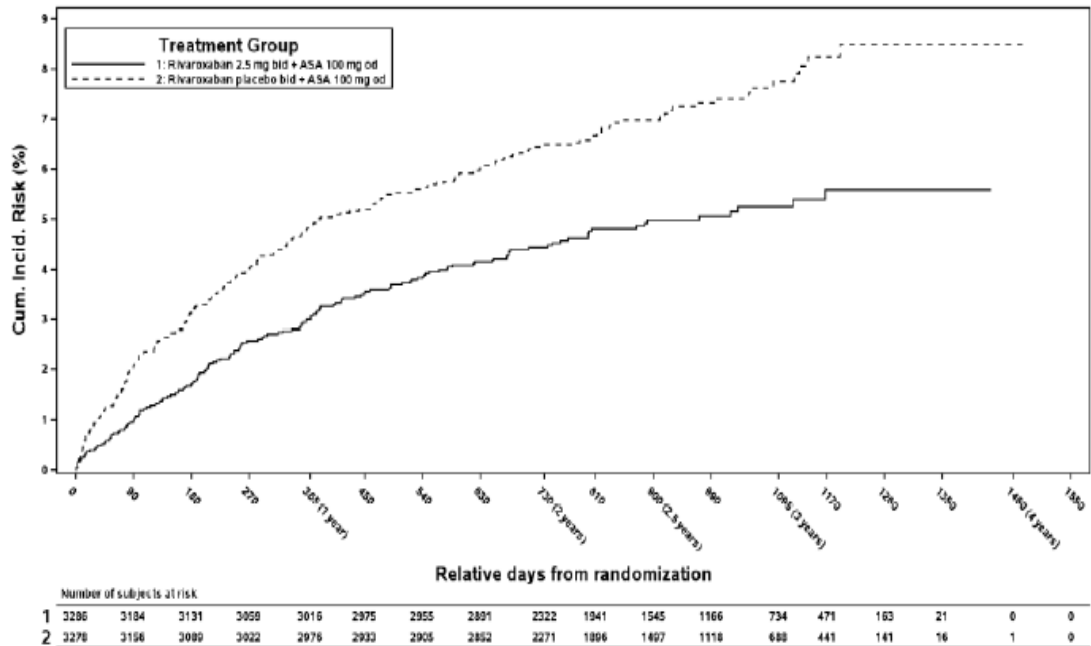
図2 MALE の ECOD までの累積イベント発現率に関する Kaplan-Meier 曲線
(試験 17454、全体集団、ITT、ICAC 判定) 【全体集団】



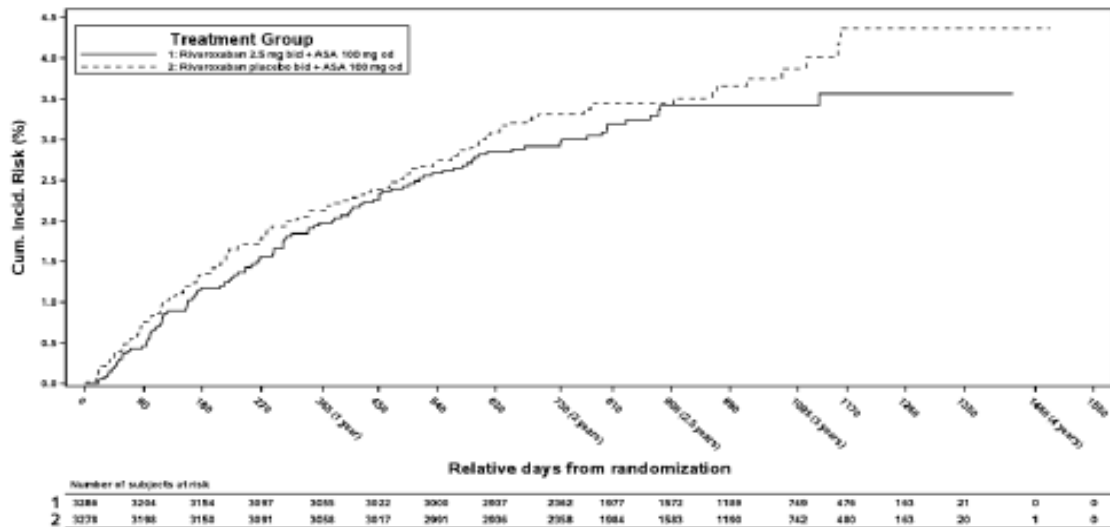
At-risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
 Figure displays outcome events meeting the definition as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
 The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
 Efficacy cut-off date = 08SEP2019
 MALE = Major adverse limb event including acute limb ischemia and major amputation of vascular etiology.
 bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid
 K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as 100 * (1 minus the K-M estimates of the survival function).
 Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
 Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/22

図3 ALI 及び血管系の原因による大切断の ECOD までの累積イベント発現率に関する
Kaplan-Meier 曲線 (試験 17454、ITT) 【全体集団】

ALI



血管系の原因による大切断

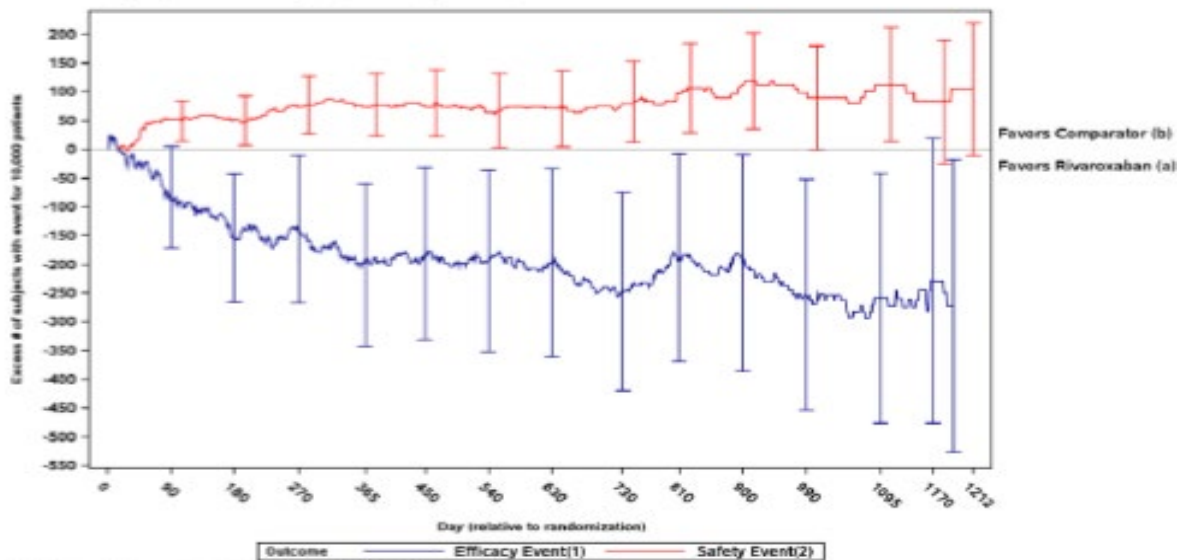


At risk subject counts were calculated as at end of timepoint.
 Figures display outcome events as adjudicated by Independent Clinical Adjudication Committee (ICAC).
 The ITT analysis set includes all randomized subjects. The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until efficacy cut-off date.
 bid = twice daily, od = once daily, ASA = acetylsalicylic acid, K-M = Kaplan-Meier, Cum. Incid. Risk (%) = K-M estimates of the cumulative incidence for an event, calculated as $100 * (1 - \text{K-M estimates of the survival function})$.
 Only the first occurrence of the outcome event under analysis within the data scope from a subject is considered.
 Source: 5.3.5.1.1 PH-40164/Figure 14.2.1/13, 14.2.1/16, 14.2.1/25, 14.2.1/28

図4 ベネフィット-リスクの経時的推移：

リバーロキサバン群とプラセボ群での有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目の初回発現率（10,000人年あたり、試験17454、ITT、ECODまで）【全体集団】

Benefit-Risk Over Time: Kaplan-Meier Cumulative Incidence Risk Difference for First Occurrence of Primary Efficacy and Safety Outcome Events comparing (Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od vs. Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od) - ITT data scope (ITT analysis set)



(1): Primary efficacy outcome, (2): TIMI major bleeding (primary safety variable)
 Rivaroxaban (a): Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg od, Comparator (b): Rivaroxaban placebo bid + ASA 100 mg od
 The ITT data scope includes outcome events observed from randomization date until the efficacy cut-off date.
 The x-axis of the Kaplan-Meier figures is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set subjects are at risk as suggested by Pocock et al. (2002)

Bayser: /var/swap/root/bhc/597939/17454/stat/query02/prod/pgms/ef_141_adtte_b.r08.sas 05JUN2020 14:16

8. 重要な基本的注意

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

【解説】

本剤投与による出血の危険性を評価する必要がありますが、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) はワルファリンのために標準化されたものであり、活性化部分トロンボプラスチン時間 (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ありません。

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す。

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]

【解説】

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恐れがあるため、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す。

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]

【解説】

NVAF を対象とした国内第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、本剤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ました。下肢血行再建術施行後の PAD 患者を対象とした、試験 17454 においても、重篤な事象として貧血、上部消化管出血、血管ステント狭窄が、非重篤な事象として硝子体出血、出血性腸憩室、出血性胃潰瘍、下部消化管出血等が認められています。

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す。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ご指導下さい。

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

【解説】

一般に、抗血小板薬 2 剤併用療法を受けている患者にリバーロキサバンを投与する場合、出血リスクの増加に注意が必要です。

また、下肢 PAD を有し血行再建術が施行されるような患者では、ASA 及びクロピドグレレルのほか、下肢症状の改善を目的としてシロスタゾール等の抗血小板薬が投与される状況も想定されます。しかしながら、試験 17454 ではシロスタゾール、プラスグレレル及びチカグレロルの併用を禁止としていたことから併用時の安全性についての情報はないため、その旨も注意喚起することとしました。

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

【解説】

PAD 患者においては、手術や侵襲的処置を行う場合の本剤投与後の経過時間については、下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する用法・用量における本剤の消失時間を考慮するとともに、試験 17454 の治験実施計画書における規定に準じて、12 時間*以上経過後としました (*：他の適応症では 24 時間としています)。

手術や侵襲的処置後、本剤の投与は、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してください。

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

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

すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。

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

【解説】

本剤と他の抗凝固剤との切り換えについては、以下の臨床成績をご参考になさってください。

- NVAF を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ワルファリンの前治療に引き続き、リバーロキサバン投与群に割り付けられた患者では治験薬開始初期の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いずれか）発現率が高くなりました。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、必要性を慎重にご判断いただき、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です。
- 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 を対象とした国内外第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」と注意喚起しました。
- NVAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験の本剤投与群において、本剤投与期間終了後にワルファリンを開始することとしておりましたが、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ました。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、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して下さい。
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ませんので、ご注意下さい。
- 本剤から注射用抗凝固剤に切り替える方法として、NVAF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、待機的侵襲処置前（約2 日）に治験薬（リバーロキサバン又はリバーロキサバンのプラセボ）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していました。この規定を参考に、上記の注意喚起を設定しました。

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]

【解説】

試験 17454 では報告されていませんが、2012年にイグザレルト錠 10mg、15mg の国内販売が開始されてから 2014年1月までに、本剤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りました。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説明して下さい。「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項 33 ページをご参照下さい。

8.8 服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。

【解説】

下肢血行再建術施行後の PAD 患者に対する 2.5mg1 日 2 回の投与では、1 日 5mg を超える量を服用することを防ぐため、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するようご指導をお願いいたします。

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

【解説】

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ます。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、中和剤の添付文書を確認してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

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

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

【解説】

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ります。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ります。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、慎重に判断する必要があります。

- ・止血障害のある患者
- ・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
- ・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

悪性腫瘍については DVT/PE の好発因子と知られており、DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験では本剤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、血栓栓塞症の発現頻度だけでなく、出血事象の発現頻度も高くなりました。そのほかの患者群については、一般的に出血リスクが高い患者群の事例として記載しています。

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。

【解説】

他の適応症の場合と同様に低体重であることが本剤による出血リスクの増加に繋がる可能性を否定できないため設定しています。

以下の臨床成績をご参考になさってください。

NVAF 患者を対象とした国内第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した。さらに本剤群の 50 kg 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ました（表 5）。

一方、急性 DVT/PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、50 kg 未満の部分集団での安全性主要評価項目の発現率が未分画ヘパリン/ワルファリン群と比較して、本剤群で高値を示すことはありませんでした（表 6）。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、低体重例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ります。

なお、特定の体重をわずかに上回る、あるいは下回ること、出血の危険性が著しく変わることは考えられないため、慎重投与の判断基準として、特定の体重をカットオフ値としておりません。

<NVAF を対象とした国内第Ⅲ相試験> 表 5 体重別の安全性主要評価項目の発現率

体重	50kg 以下		50 kg 超	
	本剤	ワルファリン	本剤	ワルファリン
安全性主要評価項目*	43.99%/年 (22/57 例)	16.52%/年 (14/74 例)	16.22%/年 (116/582 例)	16.41%/年 (110/565 例)
重大な出血	6.24%/年 (4/57 例)	4.24%/年 (4/74 例)	2.74%/年 (22/582 例)	3.51%/年 (26/565 例)

*：重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象

<急性DVT/PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験> 表6 体重別の安全性主要項目の発現率

% (n/N)	DVT 国内第Ⅲ相試験			PE 国内第Ⅲ相試験	
	本剤 10mg 1日2回 →15mg 1日1回	本剤 15mg 1日2回 →15mg 1日1回	未分画ヘパリン/ ワルファリン	本剤 15mg 1日2回 →15mg 1日1回	未分画ヘパリン/ ワルファリン
(例数)	(N=22)	(N=25)	(N=12)	(N=30)	(N=7)
50 kg 未満	33.3 (1/3)	0.0 (0/6)	0.0 (0/2)	0.0 (0/4)	0.0 (0/1)
50 kg 以上	10.5 (2/19)	10.5 (2/19)	10.0 (1/10)	3.8 (1/26)	0.0 (0/6)

*：重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象、なお、国内第Ⅲ相試験では、いずれの群も重大な出血事象は認められていない。

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】

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恐れがあるので、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す。

9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者

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

【解説】

試験17454において、脳卒中又はTIAの既往歴のある患者が除外されており、当該既往歴を有する下肢血行再建術施行後のPAD患者における有効性及び安全性は検討されていません。これらの患者に対しては、本剤投与の適否を慎重に検討してください。

特に、脳卒中発症後日の浅い患者や抗血小板剤2剤を併用している患者では出血リスクが増大しますので注意してください。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、 $eGFR15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者は除外されている。

[2.10、16.6.1参照]

【解説】

腎不全（ $eGFR15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）の患者については、試験17454では除外されていません。腎不全の患者における使用経験がないため、腎不全の患者には本剤を投与しないでください。

9.2.2 中等度又は重度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。クレアチニンクリアランス $15\sim49\text{mL}/\text{min}$ の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[16.6.1参照]

【解説】

中等度（クレアチニンクリアランス： $30\sim49\text{mL}/\text{min}$ ）及び重度（クレアチニンクリアランス： $15\sim29\text{mL}/\text{min}$ ）の腎障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されています。重度又は中等度の腎障害を有する下肢血行再建術施行後のPAD患者に対しては、本剤投与の適否を慎重に検

討してください。

なお、試験 17454 では腎機能障害を有する被験者に新たな安全性の懸念は確認されませんでした。

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]

【解説】

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恐れがあるので、“凝固障害を伴う肝疾患の患者”を禁忌としました。

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】

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、血漿中本剤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るため、“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”を禁忌としました。

(参考) Child-Pugh 分類

臨床所見と機能検査を組み合わせた肝硬変の指標。下表の各項目を重症度に応じて 1-3 点にスコア化し、その合計が 5-6 点をグレード A (軽度)、7-9 点をグレード B (中等度)、10-15 点をグレード C (重度) と 3 段階に分類する。

評点	1点	2点	3点
脳症	なし	軽度	ときどき昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン濃度(mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン濃度(g/dL)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

総スコア	クラス	重症度
5~6	A	軽度
7~9	B	中等度
10~15	C	重度

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）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。[2.5 参照]

【解説】

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、妊娠ラットにおける薬物動態試験で本剤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ません。

また、妊娠中の女性における本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていません。よって、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌としました。

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。ヒトの母乳中に移行することが報告されている。

【解説】

授乳中の女性への投与は避けて下さい。哺乳ラットにおける試験で、本剤が乳汁中に移行されていることが報告されています。やむを得ず投与する場合は授乳しないことが望ましいです。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

試験 17454 では 18 歳未満の患者は組入れから除外しており、安全性は確立していないため設定しました。

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の低下に伴って出血事象等の副作用が起りやすくなると考えられるため、注意が必要です。

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) により代謝されます。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質です。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

【解説】

健康成人を対象とした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、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ました。また、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であるコビス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とから、「併用禁忌」の項に、“HIV プ

ロテアーゼ阻害剤：リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル”、“コピシスタットを含有する製剤”及び“アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤）：イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール”を販売名と共に記載しました。

薬物相互作用試験成績

・リトナビル（外国人における成績）

健康成人男子 12 例にリトナビル 600mg と本剤 10mg を本剤単独又は併用投与した際の本剤及びリトナビルの薬物動態学的パラメータを以下に示します（表 1、表 2）。併用投与した際の本剤の AUC は 2.5 倍、Cmax は 1.6 倍上昇しました（表 3）。第 Xa 因子活性阻害率及び PT 延長の AUC はそれぞれ 1.6 倍及び 2.3 倍、Emax はそれぞれ 1.2 倍及び 1.4 倍となり（表 4）、抗凝固作用が増強されました。

表 1 リバーロキサパン 10mg を単回投与した際の薬物動態学的パラメータ、及びリバーロキサパン 10mg とリトナビル 600mg を併用投与した際のリバーロキサパンの薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

パラメータ	単位	リバーロキサパン	リバーロキサパン + リトナビル
		1 日目	8 日目
AUC	μg*h/L	1000/16.10 (779.0-1170)	2529/16.84 (1806-3370)
Cmax	μg/L	153.7/15.42 (124.9-199.6)	237.8/23.40 (169.1-350.6)

表 2 リトナビル 600mg を 1 日 2 回 4 日間投与した際の薬物動態学的パラメータ及びリバーロキサパン 10mg とリトナビル 600mg を併用投与した際のリトナビルの薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

パラメータ	単位	リトナビル	リトナビル + リバーロキサパン
		7 日目	8 日目
AUC	mg*h/L	107.1/52.22 (34.65-180.0)	105.7/32.89 (65.51-172.2)
Cmax	mg/L	13.95/56.66 (3.78-26.90)	14.71/35.40 (7.03-25.50)

表 3 リバーロキサパン及びリトナビルの薬物動態学的パラメータの最小二乗幾何平均値の比（併用/単独）とその 90%信頼区間

		パラメータ	比 (90% CI)
リバーロキサパン	8 日目/1 日目	AUC	2.532 (2.344-2.736)
		Cmax	1.547 (1.413-1.694)
リトナビル	8 日目/7 日目	AUC	0.986 (0.813-1.197)
		Cmax	1.055 (0.859-1.295)

表 4 第 Xa 因子活性阻害率及び PT 延長の AUC (0-tn) 及び Emax の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間

		パラメータ	リトナビル併用/リバーロキサパン単独比 (90% CI)
第 Xa 因子活性阻害率	AUC (0-tn)		1.55 (1.26-1.91)
	Emax		1.24 (1.14-1.35)
PT 延長	AUCabs (0-tn)		2.33 (2.14-2.54)
	Emax, abs		1.44 (1.27-1.62)

・ コビシスタットを含有する製剤

コビシスタットを含有する製剤（スタリビルド配合錠）と本剤の併用時の薬物動態に関して、実際にヒト臨床薬理試験又は *in vitro* 薬物相互作用試験における検討は行われていませんが、コビシスタットは CYP3A4 阻害作用がリトナビルと類似しているため、併用しないで下さい。

・ ケトコナゾール（外国人における成績）

健康成人男子 20 例にケトコナゾール 400mg と本剤 10mg を本剤単独又は併用投与した際の薬物動態学的パラメータを以下に示します（表 1）。併用投与した際の本剤の AUC は 2.6 倍、Cmax は 1.7 倍上昇しました（表 2）。第 Xa 因子活性阻害率及び PT 延長の AUC はそれぞれ 2.4 倍及び 1.9 倍、Emax はいずれも 1.4 倍となり（表 3）、抗凝固作用が増強されました。

表 1 リバーロキサバン 10mg を反復投与した際の薬物動態学的パラメータ及びリバーロキサバン 10mg とケトコナゾール 400mg を併用投与した際のリバーロキサバンの薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

パラメータ	単位	リバーロキサバン	リバーロキサバン + ケトコナゾール
		5 日目	10 日目
AUC τ	$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$	891.7/26.87 (556.7-1747)	2298/25.91 (1501-3902)
Cmax	$\mu\text{g}/\text{L}$	131.8/22.07 (86.16-219.2)	237.0/20.90 (156.6-350.4)

表 2 リバーロキサバンの薬物動態学的パラメータの最小二乗幾何平均値の比（ケトコナゾール併用/リバーロキサバン単独）とその 90%信頼区間

パラメータ	リバーロキサバン + ケトコナゾール/ リバーロキサバン 比 (90% CI)
リバーロキサバン AUC τ	2.577(2.356-2.819)
Cmax	1.716(1.612-1.826)

表 3 第 Xa 因子活性阻害率及び PT 延長の薬力学的パラメータの最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間

パラメータ	ケトコナゾール併用/リバーロキサバン単独比 (90% CI)
第 Xa 因子活性阻害率 AUC(0-tn)	2.36(2.06-2.72)
Emax	1.42(1.34-1.51)
PT 延長 AUCabs(0-tn)	1.92(1.69-2.18)
Emax、abs	1.42(1.29-1.55)

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 [7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8 参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。 特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。

【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及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤は、両剤も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、注意してください。

また、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は、下肢血行再建術施行後の PAD 患者では、本剤は ASA 81～100mg/日への上乗せ投与が行われますが、更に NSAIDs も併用する場合は、出血リスクが高くなるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ併用することとしてください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 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。

【解説】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤は、血小板におけるセロトニン取り込みを阻害することで血小板凝集能を阻害すると考えられており、本剤の抗凝固作用が相加的に増強されることから、出血の危険性が増大するおそれがあります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

【解説】

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ことから、注意してください

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。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。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。

【解説】

本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がありますため、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としてください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が減弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

【解説】

CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンと併用した場合には、本剤の AUC が約 50%低下し、それに伴い、抗凝固作用も減弱したことが報告されています。リファンピシンを併用する場合には、本剤のクリアランスが増加し、薬効が低下するため注意が必要です。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	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】

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おりませんが、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、注意を喚起しました。

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。

試験 17454 では、新たに追加すべき副作用は認められなかったため、既承認のイグザレルト 10mg/15mg と同様の注意喚起をしています。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

頭蓋内出血 (0.09%)、脳出血 (0.07%)、出血性卒中 (0.07%)、眼出血 (0.24%)、網膜出血 (0.08%)、直腸出血 (1.26%)、胃腸出血 (0.74%)、メレナ (0.53%)、上部消化管出血 (0.37%)、下部消化管出血 (0.21%)、出血性胃潰瘍 (0.14%)、関節内出血 (0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血 (0.01%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。

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

【解説】

「出血」については、国内外第Ⅲ相試験で、評価項目判定委員会により「重大な出血事象」と判定された事象が多かった出血事象、医学的に重大と考えられる出血事象を記載しました。「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ました。

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。

【解説】

これまでに実施された前臨床試験及び臨床試験による検討からは、本剤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おりません。

しかしながら、イグザレルトの既承認の適応症及びPADの国内外第Ⅲ相試験を含む本剤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、適切な処置を行って下さい。

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺泡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]

【解説】

試験 17454 では報告されていませんが、2012年にイグザレルト錠 10mg、15mg の国内販売が開始されてから 2014年1月までに、本剤服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が報告され、中には死亡に至った症例も含まれました。自発報告であるため、頻度不明ですが、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、本剤を中止して下さい。間質性肺炎の可能性を注意して適切な処置を行って下さい。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談して下さい。

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

【解説】

試験 17454 では報告されていませんが、2012年にイグザレルト錠 10mg、15mg の国内販売開始以降に、成人患者への使用において、本剤服用開始後に重篤な血小板減少の症例があらわれた症例の報告が集積されたため、血小板減少症を「重大な副作用」として記載し、注意喚起しています。

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、A1-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇
腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン上昇、腎機能障害、BUN 上昇	

生殖器	月経過多	性器出血	
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹（全身性そう痒症等）、アレルギー反応、血管浮腫
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫

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

【解説】

「その他の副作用」の項に示した事象は、以下のいずれかに該当するもので、「重大な副作用」の項に記載しなかった事象です（出血合併症）。

- ・ 「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」に関する国内外第Ⅲ相試験（2試験）並びに「DVT 及びPTE の治療及び再発抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（4試験）の統合データ（安全性解析対象集団）において、発現頻度が0.10%以上であったもの
- ・ 上記6試験の統合データでは、発現頻度0.1%未満であったもの
- ・ 企業中核データシート（CCDS）に記載された副作用（*）
 - （*）CCDSに記載された副作用には、下肢整形外科大手術施行患者、急性冠症候群後の患者等、他の適応症に関する臨床試験で報告されて事象が含まれている。

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

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

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

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

【解説】

本剤を過量投与した場合に、処置方法として、上記を設定しました。

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ておりますが、臨床試験における本剤の半減期は、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時間と記載しております。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定しています(平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号)。

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、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望がありました。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ています。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

【解説】

海外で実施された抗リン脂質抗体症候群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）のいずれもが陽性で、血栓症の既往がある患者を対象に、本剤とワルファリンの有効性と安全性を検討する医師主導の非盲検無作為化試験において、ワルファリン群（0/61例）と比較して、本剤群（7/59例）で血栓塞栓性イベントの再発率が高いことが報告されました。この報告を受けて、その他の公表論文、本剤の第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ませんでした。3抗体のいずれもが陽性の抗リン脂質抗体症候群患者では、血栓塞栓性イベントのリスクが高まると考えられたことから、注意喚起しました。

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】

海外で実施された、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR : transcatheter aortic valve replacement 又は TAVI : transcatheter aortic valve implantation）後 1～7 日後の患者を対象に本剤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した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で全死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたことが報告されました。直近に経カテーテル的大動脈弁置換術後の患者への本剤の使用は適応外ですが、重要な情報として記載しました。

■参考情報

国際共同第Ⅲ相試験(試験 17454)※において本剤投与群で認められた副作用を以下に示します。

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=3256 (100%)
全体 (何らかの副作用の総発現例数)		124 (3.8%)
血液およびリンパ系障害		19 (0.6%)
	貧血	16 (0.5%)
	失血性貧血	1 (<0.1)
	鉄欠乏性貧血	2 (<0.1)
心臓障害		3 (<0.1%)
	冠動脈疾患	2 (<0.1%)
	頻脈	1 (<0.1%)
眼障害		2 (<0.1%)
	眼出血	1 (<0.1%)
	硝子体出血	1 (<0.1%)
胃腸障害		39 (1.2%)
	腹部不快感	1 (<0.1%)
	腹痛	1 (<0.1%)
	上腹部痛	5 (0.2%)
	便秘	1 (<0.1%)
	下痢	7 (0.2%)
	出血性腸憩室	1 (<0.1%)
	口内乾燥	1 (<0.1%)
	消化不良	5 (0.2%)
	鼓腸	1 (<0.1%)
	胃前庭部毛細血管拡張症	1 (<0.1%)
	胃潰瘍	2 (<0.1%)
	出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)
	胃炎	3 (<0.1%)
	胃食道逆流性疾患	1 (<0.1%)
	歯肉出血	1 (<0.1%)
	下部消化管出血	1 (<0.1%)
	メレナ	2 (<0.1%)
	悪心	3 (<0.1%)
	上部消化管出血	2 (<0.1%)
	嘔吐	3 (<0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		9 (0.3%)
	無力症	1 (<0.1%)
	胸痛	1 (<0.1%)
	薬物不耐性	1 (<0.1%)
	顔面浮腫	1 (<0.1%)
	疲労	1 (<0.1%)
	末梢性浮腫	1 (<0.1%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=3256 (100%)
	末梢腫脹	1 (<0.1%)
	穿刺部位出血	1 (<0.1%)
	発熱	1 (<0.1%)
	血管ステント狭窄	2 (<0.1%)
肝胆道系障害		1 (<0.1%)
	肝機能異常	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症		5 (0.2%)
	挫傷	1 (<0.1%)
	過量投与	1 (<0.1%)
	皮膚裂傷	1 (<0.1%)
	血管偽動脈瘤	1 (<0.1%)
	創傷出血	1 (<0.1%)
臨床検査		7 (0.2%)
	血圧上昇	1 (<0.1%)
	凝固時間延長	1 (<0.1%)
	ヘモグロビン減少	2 (<0.1%)
	肝酵素上昇	1 (<0.1%)
	便潜血陽性	2 (<0.1%)
代謝および栄養障害		1 (<0.1%)
	食欲減退	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害		2 (<0.1%)
	筋肉痛	1 (<0.1%)
	変形性関節症	1 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (<0.1%)
	骨髄異形成症候群	1 (<0.1%)
神経系障害		11 (0.3%)
	浮動性めまい	5 (0.2%)
	頭痛	5 (0.2%)
	失神	1 (<0.1%)
精神障害		2 (<0.1%)
	不眠症	1 (<0.1%)
	睡眠障害	1 (<0.1%)
腎および尿路障害		5 (0.2%)
	血尿	3 (<0.1%)
	腎不全	1 (<0.1%)
	腎機能障害	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		8 (0.2%)
	鼻出血	6 (0.2%)
	鼻汁変色	1 (<0.1%)
	肺線維症	1 (<0.1%)

大分類 (SOC*)	基本語 (PT*)	Total N=3256 (100%)
皮膚および皮下組織障害		22 (0.7%)
	アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1%)
	薬疹	2 (<0.1%)
	斑状出血	2 (<0.1%)
	痒疹	1 (<0.1%)
	そう痒症	4 (0.1%)
	アレルギー性そう痒症	2 (<0.1%)
	発疹	8 (0.2%)
	蕁麻疹	4 (0.1%)
外科および内科処置		1 (<0.1%)
	抜歯	1 (<0.1%)
血管障害		8 (0.2%)
	血圧変動	1 (<0.1%)
	血腫	2 (<0.1%)
	低血圧	1 (<0.1%)
	間欠性跛行	1 (<0.1%)
	末梢動脈閉塞性疾患	2 (<0.1%)
	静脈閉塞	1 (<0.1%)

* : ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.1 (MedDRA/J version 22.1) の器官別大分類及び基本語を使用

※本剤の安全性プロファイルは既に実施された大規模かつ広範囲な臨床試験により十分に構築されていることから、本試験では対象を絞った有害事象の収集を行い、重篤な有害事象はすべて収集したが、非重篤な有害事象については、以下の事象のみを有害事象として収集した。

- ・スクリーニング時の不適格例に至った非重篤な有害事象
- ・治験薬投与中止に至った非重篤な有害事象
- ・治験責任 (分担) 医師が特に懸念があると判断した非重篤な有害事象

なお、有効性評価項目の臨床イベント (血栓性血管イベントである、心筋梗塞 (MI)、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血 (ALI)、血管系の原因による大切断) 及び出血事象については、症例報告書の各評価項目の記載欄に記録し、重篤又は非重篤にかかわらず有害事象として評価しなかった。ただし、日本人被験者については、以下の事象について有害事象として記録した。

- ・重篤な出血事象 (出血と関連のある心血管死を含む)
- ・「ALI の可能性があるすべての事象」のうち、「ALI」に該当すると治験責任 (分担) 医師が判断していない重篤な事象
- ・「すべての切断」のうち、「血管系の原因による大切断」に該当すると治験責任 (分担) 医師が判断していない重篤な事象

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。



「添文ナビ®」の使い方は下記 URL をご参照ください。

https://www.gs1.jp/org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)