

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト[®]

錠 2.5mg
錠・OD錠・細粒分包 10mg 15mg
ドライシロップ小児用 51.7mg 103.4mgXarelto[®] (リバーロキサバン)

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

総合製品情報概要

(2024年11月改訂)

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

1.2* 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の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。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

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

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

*:イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

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、アタザナビル、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、ポリコナゾール、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 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

2.11 腎不全(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)の患者[9.2.1、16.6.1参照]

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

2.12 重度の腎障害(成人ではクレアチンクリアランス30mL/min未満*、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

*:イグザレルト錠2.5mgでは成人の記載なし

目次

開発の経緯	I. 開発の経緯	1
特	II. 特徴	2
徴	III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
製品情報	IV. 臨床成績	
臨床成績	【成人】	
薬物動態	1. 非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験	
薬効薬理	1) 第II相試験(用量設定試験)	23
安全性薬理試験及び毒性試験	2) 国内第III相試験	26
有効成分に関する理化学的知見	3) 国外第III相試験	33
製剤学的事項	4) 副作用発現状況(承認時)	41
取扱上の注意/包装	2. 静脈血栓塞栓症(VTE)患者を対象とした臨床試験	
関連情報	1) 国外第II相試験(用量反応試験)(海外データ)	47
主要文献	2) 国外第III相試験	51
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	3) 国外第III相長期投与試験	64
	4) 国内第III相試験	69
	5) 副作用発現状況(承認時)	76
	【小児】	
	3. 小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験	
	1) 国際共同第III相試験	81
	2) 副作用発現状況(承認時)	89
	【成人】	
	4. 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	
	1) 国際共同第III相試験	91
	2) 副作用発現状況(承認時)	99
	【小児】	
	5. Fontan手術後患者を対象とした臨床試験	
	1) 国際共同第III相試験	101
	2) 副作用発現状況(承認時)	108
	V. 薬物動態	
	1. 血漿中濃度	
	1) 健康成人/単回投与	109
	2) 健康成人/反復投与	118
	3) 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)	119
	4) 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)	121
	5) 小児における薬物動態	122
	6) 食事の影響	124

2. 吸収, バイオアベイラビリティ(外国人データ)	125
3. 分布	125
4. 代謝(<i>in vitro</i> , 外国人データ)	126
5. 排泄(外国人データ)	126
VI. 薬効薬理	
1. 臨床薬理試験	
1) 薬力学的パラメータへの影響	127
2) イグザレルトの血中濃度と薬力学的パラメータとの関係	128
3) 小児における薬力学的パラメータ	129
2. 非臨床試験	
1) 作用機序	130
2) 作用部位	130
3) ヒト第Xa因子阻害作用(<i>in vitro</i>)	131
4) 他のセリンプロテアーゼに対する選択的阻害作用(<i>in vitro</i>)	131
5) 抗凝固作用(<i>in vitro</i>)	132
6) 血栓症モデルにおける抗血栓作用(ラット, ウサギ, マウス)	132
7) 止血に及ぼす影響(ラット)	135
8) 血小板凝集への影響(<i>in vitro</i>)	135
VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	
1. 安全性薬理試験	137
2. 毒性試験	
1) 単回投与毒性試験(マウス, ラット)	138
2) 反復投与毒性試験(マウス, ラット, イヌ)	138
3) 生殖発生毒性試験	139
4) その他の特殊毒性	140
VIII. 有効成分に関する理化学的知見	141
IX. 製剤学的事項	
1. 製剤の安定性	142
X. 取扱い上の注意	144
XI. 包装	144
XII. 関連情報	145
XIII. 主要文献	146
XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	148

I. 開発の経緯

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

イグザレルトの有効成分であるリバーロキサバンは、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抗凝固薬として、ドイツBayer社で開発された。

イグザレルトは、世界初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、2008年9月にカナダで成人の「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」を適応として承認された。以降、成人では「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」、「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」、「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」及び「冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」のいずれかを、小児では「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」及び「Fontan手術を受けた2歳以上の小児先天性心疾患患者における血栓予防」のいずれかを適応として、延べ世界130ヵ国以上で承認されている(2024年11月時点)。

国内の承認取得状況は以下のとおりである。

承認年月	効能又は効果	承認製剤
2012年1月	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	イグザレルト錠10mg/15mg
2015年9月	成人:静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	イグザレルト錠10mg/15mg
	成人:非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	イグザレルト細粒分包10mg/15mg
2015年12月	成人:静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	イグザレルト細粒分包10mg/15mg
2020年8月	成人:非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制, 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	イグザレルトOD錠10mg/15mg
2021年1月	小児:静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	イグザレルト錠, 細粒分包及びOD錠10mg/15mg, イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg
2022年6月	成人:下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	イグザレルト錠2.5mg
2023年11月	小児:Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	イグザレルト錠2.5mg, イグザレルト錠, 細粒分包及びOD錠10mg, イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg

- ◆ **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す。** (130~131頁参照)
- ◆ **日本人の非弁膜症性心房細動患者を対象に、有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験 J-ROCKET AFにおいて、国外第Ⅲ相試験 ROCKET AF^{※1}で認められた臨床成績との一貫性を確認しました。** (26~39頁参照)
- ◆ **静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 EINSTEIN-PE/DVT^{※1}において、従来療法に対するシングルドラッグアプローチ^{※2}の有効性の非劣性が検証されました。** (51~63頁参照)
日本人の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 J-EINSTEIN PE/DVTにおいて、本剤の有効性及び安全性を検討しました。 (69~75頁参照)
- ◆ **日本人を含む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 EINSTEIN-Jr Phase Ⅲにおいて、成人を対象とした国外第Ⅲ相試験 EINSTEIN-PE/DVT^{※1}と一貫した成績を確認しました。** (51~63, 81~88頁参照)
- ◆ **日本人を含む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 VOYAGER PADにおいて、アスピリン^{※3}による抗血小板薬単剤療法に本剤^{※4}を上乗せすることによる重大な血栓性血管イベント発症抑制での優越性が検証されました。** (91~98頁参照)
- ◆ **日本人を含むFontan手術後の小児患者(2~8歳)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 UNIVERSEにおいて、本剤の安全性及び有効性を検討しました。** (101~107頁参照)

【安全性】

- ◆ **重大な副作用として出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)があらわれることがあります。**
主な副作用は、結膜出血、歯肉出血、血腫、鼻出血、咯血、貧血、血尿、月経過多、斑状出血、挫傷でした。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※1: 当試験の臨床成績には本邦の承認用量よりも高用量が使用されています。国内と海外の用量関係が、国内外の臨床試験成績を用いた薬物動態シミュレーションの結果、承認時評価で確立しています。国内承認用法及び用量は、「〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉通常、成人にはリバーロキサパンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg1日1回に減量する。」「〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉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パンとして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: 初期治療から維持療法までイグザレルト単剤投与を可能とした治療コンセプト

※3: アスピリン81mg又は100mgは「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」に対し、本邦未承認。国内承認効能・効果は、「狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制」、「CABGあるいはPTCA施行後における血栓・塞栓形成の抑制」および「川崎病」。

※4: [イグザレルト錠2.5mg]〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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。」

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

錠10mg/15mg・細粒分包・OD錠:2024年11月改訂(第8版),
ドライシロップ小児用:2024年11月改訂(第6版), 錠2.5mg:2024年11月改訂(第7版)

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご注意ください。

1. 警告

1. 警告

〈効能共通〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

1.2* 成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の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。

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

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

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

*:イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

2. 禁忌

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、アタザナビル、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 コピ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、ボサコナゾール、ポリコナゾール、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 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

2.11 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]

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

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

2.12 重度の腎障害(成人ではクレアチニンクリアランス30mL/min未満*、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

*:イグザレルト錠2.5mgでは成人の記載なし

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イグザレルト錠2.5mg	
有効成分	1錠中リバーロキサバン2.5mg含有	
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン	
販売名	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
有効成分	1錠中リバーロキサバン10mg含有	1錠中リバーロキサバン15mg含有
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、マクロゴール4000、酸化チタン	
販売名	イグザレルト細粒分包10mg	イグザレルト細粒分包15mg
有効成分	1包中リバーロキサバン10mg含有	1包中リバーロキサバン15mg含有
添加剤	ヒプロメロース、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム	
販売名	イグザレルトOD錠10mg	イグザレルトOD錠15mg
有効成分	1錠中リバーロキサバン10mg含有	1錠中リバーロキサバン15mg含有
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム	
販売名	イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg	イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg
有効成分	1瓶中リバーロキサバン51.7mg含有	1瓶中リバーロキサバン103.4mg含有
添加剤	無水クエン酸、ヒプロメロース、D-マンニトール、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、安息香酸ナトリウム、スクラロース、キサンタンガム、プロピレングリコール、香料	

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装









関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

3.2 製剤の性状

販売名	イグザレルト錠2.5mg	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	淡黄色	淡赤色	赤色
外形			
直径	6mm	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg	87.5mg
識別コード			
販売名	イグザレルト細粒分包10mg	イグザレルト細粒分包15mg	
剤形	細粒剤		
色調	白色		
販売名	イグザレルトOD錠10mg	イグザレルトOD錠15mg	
剤形	素錠(口腔内崩壊錠)		
色調	白色		
外形			
直径	7.0mm	8.5mm	
厚さ	3.2mm	3.4mm	
質量	120mg	180mg	
販売名	イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg	イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg	
色・性状	白色の顆粒(懸濁して用いるシロップ剤)		
懸濁液の濃度	1mg/mL(水50mLで懸濁)	1mg/mL(水100mLで懸濁)	

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

4. 効能又は効果

効能又は効果	錠 2.5mg	錠・細粒分包・OD錠 10mg	錠・細粒分包・OD錠 15mg	ドライシロップ小児用 51.7mg/103.4mg
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	—	○	○	—
成人 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	—	○	○	—
小児 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	—	○	○	○
成人 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制	○	—	—	—
小児 Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	○	○	—	○

○：効能あり —：効能なし

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。

*：イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

6. 用法及び用量

[イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠]

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

成人

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

小児

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、体重50kg以上の小児にはリバーロキサバンとして10mgを1日1回経口投与する。

[イグザレルトドライシロップ小児用]

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児には下記の用量を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児にはリバーロキサバンとして5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。

体重	1回量(リバーロキサバン1mgは懸濁液1mLに相当)			1日用量
	1日1回	1日2回	1日3回	
2.6kg以上3kg未満			0.8mg	2.4mg
3kg以上4kg未満			0.9mg	2.7mg
4kg以上5kg未満			1.4mg	4.2mg
5kg以上7kg未満			1.6mg	4.8mg
7kg以上8kg未満			1.8mg	5.4mg
8kg以上9kg未満			2.4mg	7.2mg
9kg以上10kg未満			2.8mg	8.4mg
10kg以上12kg未満			3.0mg	9.0mg
12kg以上30kg未満		5mg		10mg
30kg以上	15mg			15mg

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、2歳以上の小児には、体重に応じて下記の用量を1回量とし、1日2回又は1日1回経口投与する。1日1回及び2回投与においては、それぞれ約24時間及び約12時間おきに投与する。

体重	1回量(リバーロキサバン1mgは懸濁液1mLに相当)		1日用量
	1日1回	1日2回	
7kg以上8kg未満		1.1mg	2.2mg
8kg以上10kg未満		1.6mg	3.2mg
10kg以上12kg未満		1.7mg	3.4mg
12kg以上20kg未満		2.0mg	4.0mg
20kg以上30kg未満		2.5mg	5.0mg
30kg以上50kg未満	7.5mg		7.5mg
50kg以上	10mg		10mg

〔イグザレルト錠2.5mg〕

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、体重20kg以上30kg未満の小児にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回、体重30kg以上50kg未満の小児には7.5mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〔イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠〕

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

(イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠)

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。

(イグザレルト錠)

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

(イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠)

また、体重50kg以上で本剤(錠剤)の服用が困難な小児には、本剤以外の剤形を選択すること。

(イグザレルト錠)

【イグザレルト錠2.5mg】

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。[1.1、11.1.1参照]
- 8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.1参照]
- 8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。[1.1、11.1.1参照]
- 8.4^S 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^S 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

S : イグザレルト錠2.5mgについては11頁参照

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(イグザレルトドライシロップ小児用では8.10)

本剤投与中の患者で生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に本剤の抗凝固作用の中和を必要とする場合には、中和剤であるアンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)の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。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

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

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

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

[イグザレルトドライシロップ小児用]

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

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

※:イグザレルト錠2.5mgでは静脈血栓塞栓症の適応がないため記載なし

*:イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

§:イグザレルト錠2.5mgについては11頁参照

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

§ [イグザレルト錠2.5mg]

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

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

8.8 下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者で服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。
Fontan手術後患者では、1日1回投与時に服用を忘れた場合は、同日中であれば直ちに本剤を服用し、同日の服用ができない場合は、一度に2回分を服用せず、次の服用時刻に1回分を服用するよう指導すること。1日2回投与時に1回目の服用を忘れた場合は、直ちに本剤を服用するか、2回目に2回分を服用させてもよい。2回目の服用を忘れた場合は、同日であれば直ちに服用するよう指導すること。翌日からは決められた1日1回又は2回の服用を行うよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血リスクが高い患者

以下のような患者では、出血の危険性が増大する。[1.1、11.1.1参照]

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

9.1.2* 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

9.1.3 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

[イグザレルト錠2.5mg]

9.1.4 脳卒中又は一過性脳虚血発作(TIA)の既往歴のある患者

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

9.2^{#,§} 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。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。[2.11、2.12、16.6.1参照]

9.2.2 重度の腎障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

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

投与しないこと。成人を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.12、16.6.1参照]

*:イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

#:イグザレルトドライシロップ小児用については14頁参照

§:イグザレルト錠2.5mgについては14頁参照

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[7.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。[2.3参照]

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

9.8* 高齢者

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

* : イグザレルトドライシロップ小児用では設定されていない

[イグザレルトドライシロップ小児用]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者

投与しないこと。臨床試験では、1歳未満で血清クレアチニン値が97.5パーセントイル値を超える患者、及び1歳以上でeGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.10、16.6.1、17.1.1参照]

9.2.2 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。eGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が增大することがある。[16.6.1参照]

§ [イグザレルト錠2.5mg]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

投与しないこと。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.11、2.12、16.6.1参照]

9.2.2 重度の腎障害のある患者

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

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

〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉

投与しないこと。Fontan手術後患者を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.12、16.6.1参照]

9.2.3 中等度の腎障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人ではクレアチニンクリアランス30～49mL/min、小児ではeGFRが30～60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が增大することがある。[16.6.1参照]

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) アタザナビル(レイアタツ) ダルナビル(プリジスタ、プリジスタナীব) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) [2.6(イグザレルトドライシロップ小児用では2.5)、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4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。
コピ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、シムツーズ) [2.7(イグザレルトドライシロップ小児用では2.6)参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
以下の経口又は注射剤 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) ポリコナゾール(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(イグザレルトドライシロップ小児用では2.7)、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4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(イグザレルトドライシロップ小児用では2.8)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。

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(イグザレルト錠2.5mgのみ)、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。 ^{S1}	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤(アルテプラーゼ等)	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並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。 ^{#,S2}	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。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の静脈血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。#、§2	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。

#：イグザレルトドライシロップ小児用

本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症では、本剤10mg1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。体重30kg未満の小児の静脈血栓塞栓症、Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制では、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。

§1：イグザレルト錠2.5mg

出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。Fontan手術後患者では投与中は観察を十分に行い、注意すること。

§2：イグザレルト錠2.5mg

本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者では治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。Fontan手術後患者では治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

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

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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

11.1.4 血小板減少(頻度不明)

11.1.5 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^{5, 6)}。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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、AI-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、腎クリアチニン・クリアランス減少、血中クリアチニン上昇、腎機能障害、BUN上昇	
生殖器	月経過多	性器出血		
筋・骨格系		四肢痛、関節痛	筋肉内出血	
皮膚	斑状出血	皮下出血、皮下血腫、脱毛、皮膚裂傷	擦過傷	
過敏症		発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹(全身性そう痒症等)、アレルギー反応、血管浮腫	
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫	

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

13. 過量投与

13.1 症状

出血性合併症が生じるおそれがある。

13.2 処置

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

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

*：イグザレルト錠2.5mgでは16.6.3の記載なし

14. 適用上の注意

[イグザレルト錠]

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。

[イグザレルトOD錠]

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は舌の上に乗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。

[イグザレルトドライシロップ小児用]

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 分包して交付しないこと。

14.1.2 懸濁せずに顆粒のまま服用しないよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製方法

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

14.2.2 投与時

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

14.2.3 保存時

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1** 海外において実施された3抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2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⁷⁾。
- 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。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【成人】

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、3～22頁をご参照ください。

本剤は、国内及び国外で実施された第I～Ⅲ相試験成績を基に承認されました。一部承認外の効能又は効果や用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

1. 非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床試験

1) 第Ⅱ相試験(用量設定試験)

日本人に対するイグザレルトの用量を設定するにあたり、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象にした国内第Ⅱ相試験(3試験)を実施した。さらに、国内第Ⅱ相試験から得られた薬物動態/薬力学(PK/PD)データと、急性症候性深部静脈血栓症(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イグザレルトを1日1回投与した際の薬物動態シミュレーションを行い、曝露量の比較を行った。

① 国内第Ⅱ相試験

■ 試験1⁸⁾

8)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験1]

日本人非弁膜症性心房細動患者36例を対象に、イグザレルト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(出血事象、有害事象等)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。

安全性主要評価項目は重大な出血[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)]とした。

重大な出血: 死因となった出血、臨床的に問題となる出血で2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴うもの、臨床的に問題となる出血で2単位以上の輸血が必要となるもの、腹腔内出血、頭蓋内出血、眼出血又は脊椎内出血、治験薬の投与中止を要する出血

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、試験中止となった。

すべての有害事象は、36例中24例(66.7%)に発現した。主要な事象の内訳は、尿中血陽性が11例(30.6%)、便潜血陽性が8例(22.2%)、PT-INR増加、皮下出血、歯肉出血が各3例(8.3%)等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、前述の20mg群における11例中5例に8件発現した。主要な事象の内訳は、PT-INR増加3件、血尿と皮下出血が各2件、歯肉出血が1件等であった。重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

■ 試験2⁹⁾

9)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験2]

日本人非弁膜症性心房細動患者100例を対象に、イグザレルト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(出血事象、有害事象等)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。

安全性主要評価項目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[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)]とした。

重大な出血: 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、頭蓋内出血、後腹膜出血又は心臓出血、死亡に至った出血

重大ではないが臨床的に問題となる出血: 血行動態に影響するすべての出血、入院を必要とするすべての出血、25cm²以上の皮下血腫、筋肉内血腫、5分以上継続、24時間に反復して発生した、又は電気凝固などの処置を必要とした鼻出血、自然発生した(食事や歯磨きに関連のない)又は5分以上継続した歯肉出血、肉眼的血尿、潜血を伴う下血、吐血などの臨床的に明らかな肉眼的消化管出血、直腸出血(トイレットペーパーに点状を超える大きさの出血を認めるもの)、咯血(喀痰中に点状を超える大きさの出血を認めるもの)、被験者に臨床的な影響を及ぼすその他の出血

その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血が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

	例数(発現率)			
	イグザレルト(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)

すべての有害事象は、イグザレルト群全体及びワルファリン群でそれぞれ45例(60.8%)及び15例(57.7%)に発現した。主要な事象の内訳は、鼻咽頭炎がそれぞれ5例(6.8%)及び3例(11.5%)、潜血陽性が16例(21.6%)及び2例(7.7%)、尿中血陽性が8例(10.8%)及び2例(7.7%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群全体で2例(肝硬変及び胃癌)、ワルファリン群で1例(心室性不整脈)に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群全体で2例(肝硬変及び貧血・胃痛・胃出血)に発現し、ワルファリン群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

■ 試験3¹⁰⁾

10)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第II相試験3]

日本人非弁膜症性心房細動患者102例を対象に、イグザレルト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(出血事象、有害事象等)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。

安全性主要評価項目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[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)]とした。

出血の定義は試験2参照

その結果、重大ではないが臨床的に問題となる出血が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

	例数(発現率)			
	イグザレルト(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)

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

(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。

7.2 クレアチンクリアランス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。

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

すべての有害事象は、イグザレルト群全体及びワルファリン群でそれぞれ39例(52.0%)及び16例(59.3%)に発現した。主要な事象の内訳は、鼻咽頭炎がそれぞれ7例(9.3%)及び4例(14.8%)、尿中血陽性が5例(6.7%)及び1例(3.7%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群全体で1例(肝機能異常)、ワルファリン群で0例に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群全体で2例(肝機能異常及び血尿)、ワルファリン群で0例に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

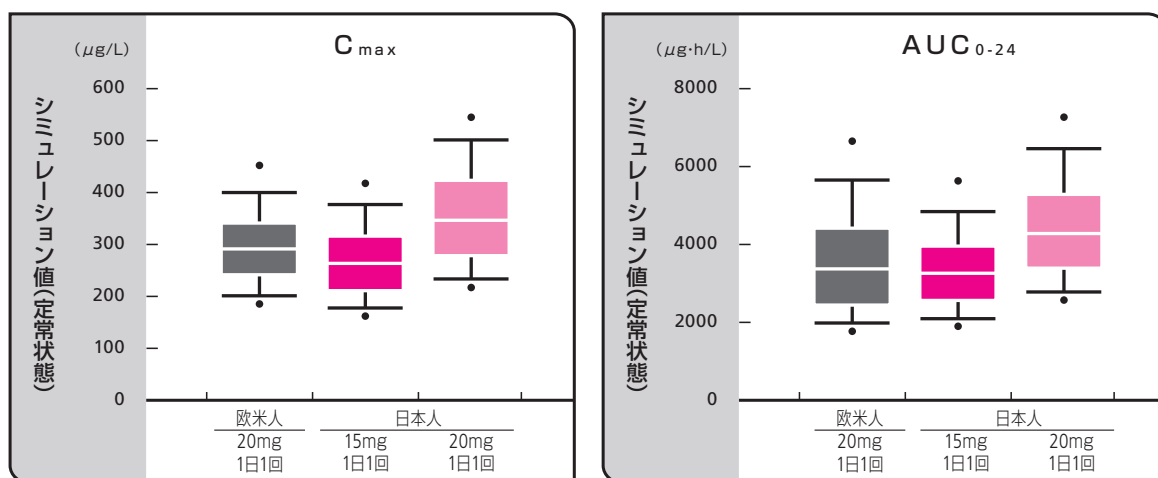
② 国内外第Ⅱ相試験PK/PD解析(海外データを含む)¹¹⁾

11)承認時評価資料: Tanigawa T et al.: Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 59-70.
COI: 本論文の著者は、全員がバイエルの社員である。

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[ODIXa-DVT試験(47頁)とEINSTEIN-DVT用量範囲探索試験(49頁)を参照]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イグザレルトを1日1回投与した際の薬物動態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。

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



グラフは、5-10-25-50-75-90-95%点を示す

方 法: 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験と、急性症候性深部静脈血栓症(DVT)患者を対象とした国外第Ⅱ相試験から得られた成績から、薬物動態シミュレーションによりイグザレルト曝露量を比較した。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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パンとして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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

(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。

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。

2) 国内第Ⅲ相試験

J-ROCKET AF: 非劣性試験^{12, 13)}

12) 承認時評価資料: Hori M et al.: Circ J 2012; 76: 2104-2111.

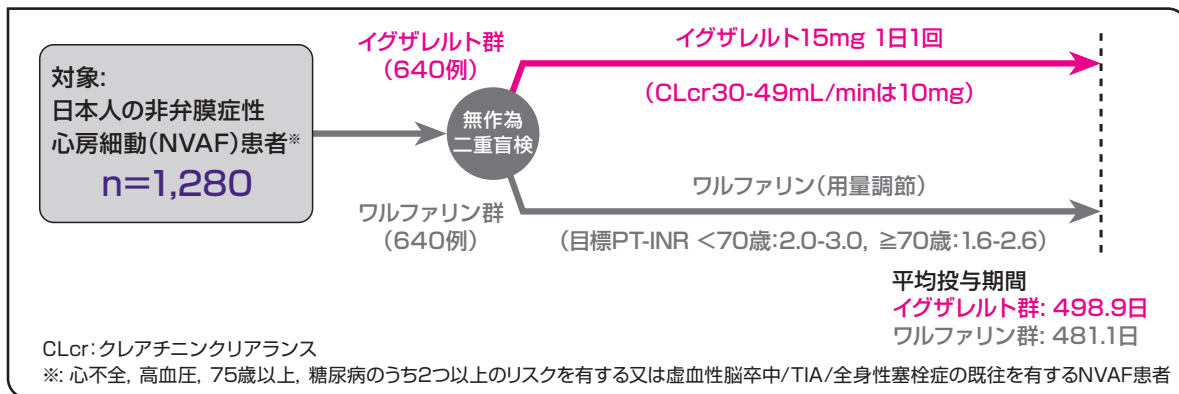
COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

13) Tanahashi N et al.: J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 1317-1325.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験の概要

日本人非弁膜症性心房細動患者を対象に、イグザレルトを投与した際の有効性と安全性を用量調節ワルファリンと比較検討した。試験の主要な目的は、安全性におけるワルファリンに対する非劣性の検証とし、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した。さらに本試験における有効性及び安全性成績を国外第Ⅲ相試験(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。



試験名	J-ROCKET AF
試験目的	安全性におけるイグザレルト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)
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
評価項目	【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[検証的な解析項目]
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、イグザレルト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。
判定基準	重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(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、死因となった出血とした。 重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。

4. 効能又は効果(抜粋)

○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. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

IV. 臨床成績【成人】

試験名	J-ROCKET AF
対象	日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280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)
方法	イグザレルト15mg(クレアチンクリアランス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)及びイグザレルトプラセボを1日1回投与し, 最長31か月間観察した.
平均投与期間	イグザレルト群498.9日, ワルファリン群481.1日

■ 患者背景

	イグザレルト (n=639)	ワルファリン (n=639)
年齢(歳), 平均値 (範囲)	71.0(34-89)	71.2(43-90)
女性	109(17.1%)	139(21.8%)
ワルファリン前治療あり	577(90.3%)	573(89.7%)
アスピリン前治療あり	243(38.0%)	222(34.7%)
CHADS ₂ スコア, 平均値	3.27	3.22
うっ血性心不全	264(41.3%)	257(40.2%)
高血圧	508(79.5%)	508(79.5%)
年齢75歳以上	252(39.4%)	246(38.5%)
糖尿病	249(39.0%)	237(37.1%)
脳卒中/TIA/全身性塞栓症	408(63.8%)	405(63.4%)
クレアチンクリアランス		
30 - 49* mL/min	141(22.1%)	143(22.4%)
50 - <80 mL/min	328(51.3%)	328(51.3%)
≥ 80 mL/min	170(26.6%)	168(26.3%)

n(%) 安全性解析対象集団

*:これらの患者では1日用量を10mgに減量

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

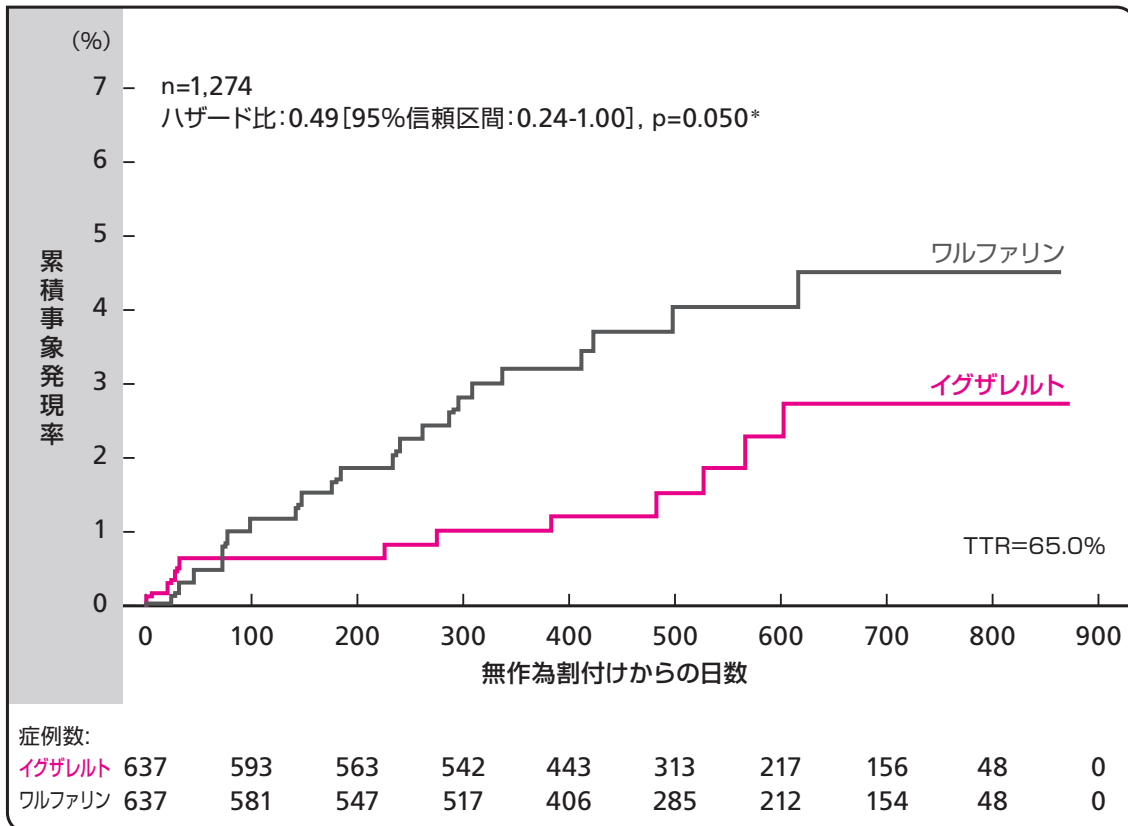
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

■ 有効性

有効性主要評価項目: 脳卒中又は全身性塞栓症

脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、イグザレルト群1.26/100患者年(以降, %/年と記す), 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], $p=0.050$ [名目上のp値])。

脳卒中又は全身性塞栓症の累積発現率



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), *:名目上のp値

有効性評価項目の詳細

有効性副次評価項目である「脳卒中, 全身性塞栓症又は心血管死」の発現率は, イグザレルト群 1.83%/年, ワルファリン群 2.85%/年 (ハザード比 0.65 [95%信頼区間: 0.34-1.22]), 「脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞又は心血管死」の発現率は, それぞれ 2.18%/年, 2.97%/年 (ハザード比 0.74 [95%信頼区間: 0.41-1.34]) であった。有効性評価項目のうち, 両群ともに脳卒中の発現が最も多く, イグザレルト群 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])。

有効性評価項目の詳細

	事象発現例数 (%/年)		ハザード比 [95%信頼区間]
	イグザレルト (n=637)	ワルファリン (n=637)	
有効性主要評価項目 (脳卒中, 全身性塞栓症)	11 (1.3)	22 (2.6)	0.49 [0.24-1.00]
有効性副次評価項目1 (脳卒中, 全身性塞栓症, 心血管死)	16 (1.8)	24 (2.9)	0.65 [0.34-1.22]
有効性副次評価項目2 (脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 心血管死)	19 (2.2)	25 (3.0)	0.74 [0.41-1.34]
脳卒中	10 (1.2)	21 (2.5)	0.46 [0.22-0.98]
出血性脳卒中	3 (0.3)	4 (0.5)	0.73 [0.16-3.25]
虚血性脳卒中(脳梗塞)	7 (0.8)	17 (2.0)	0.40 [0.17-0.96]
全身性塞栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0.99 [0.06-15.85]
心筋梗塞	3 (0.3)	1 (0.1)	2.93 [0.30-28.16]
心血管死	6 (0.7)	2 (0.2)	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 (0.6)	10 (1.2)	0.48 [0.16-1.40]
全死亡	7 (0.8)	5 (0.6)	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)

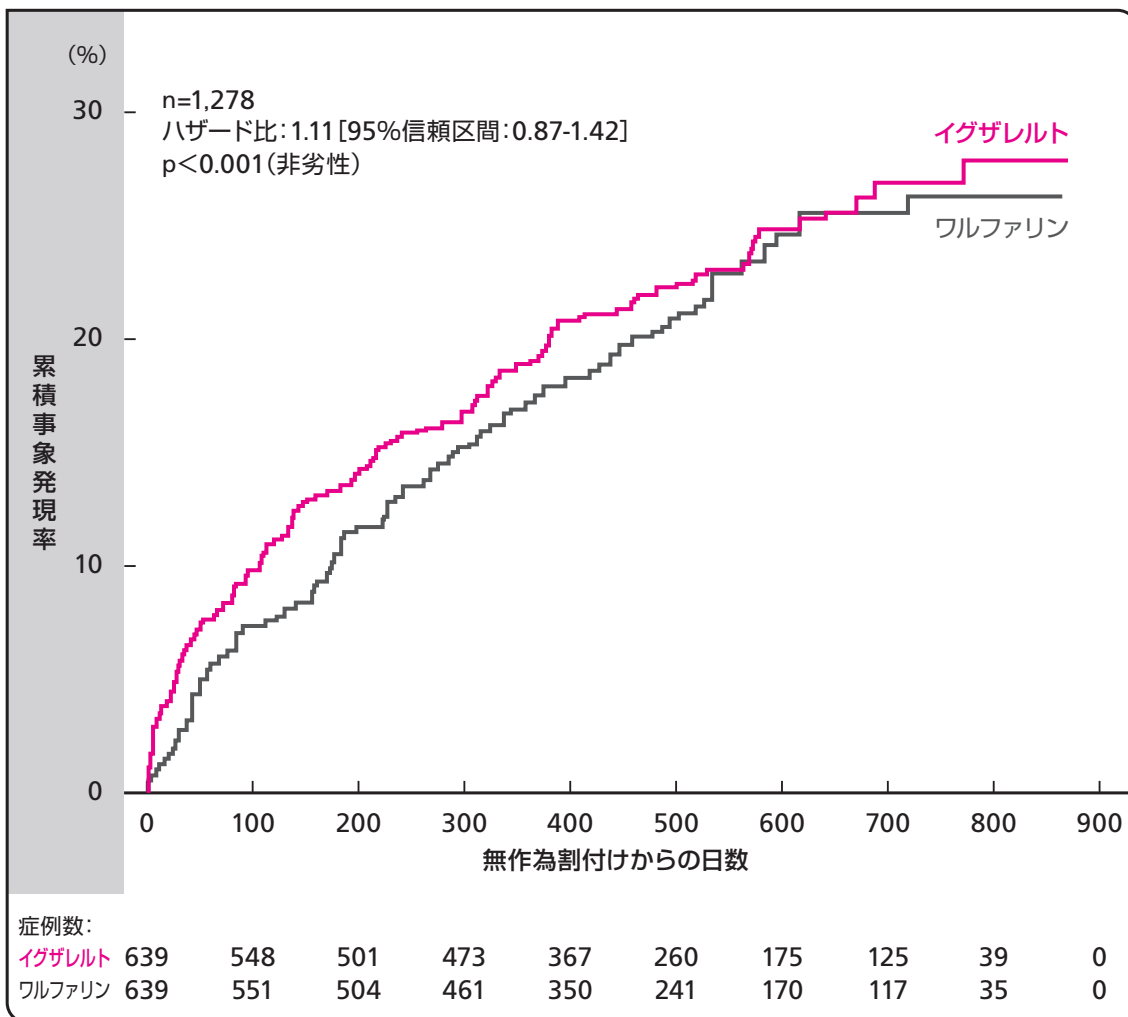
mRS: modified Rankin Scale

■ 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 [検証的な解析結果]

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、イグザレルト群18.04%/年、ワルファリン群16.42%/年であり、イグザレルト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, $p < 0.001$)。

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累積発現率



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), 非劣性マージン2.0

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]
	イグザレルト (n=639)	ワルファリン (n=639)	
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 [検証的な解析結果]	138 (18.0)	124 (16.4)	1.11 [0.87-1.42]
重大な出血	26 (3.0)	30 (3.6)	—
2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	13 (1.5)	17 (2.0)	—
2単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.5)	6 (0.7)	—
重要な臓器における出血	13 (1.5)	13 (1.5)	—
死因となった出血	1 (0.1)	3 (0.4)	—
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119 (15.4)	99 (13.0)	—

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), 非劣性マージン2.0

重大な出血の詳細

重大な出血について、出血部位別にみたところ、「上部消化管出血」、「頭蓋内出血」が多く認められ、イグザレルト群では、それぞれ6例(0.9%)、5例(0.8%)であった。

重大な出血の内訳(出血部位別)

	発現例数(発現率*)	
	イグザレルト (n=639)	ワルファリン (n=639)
上部消化管	6 (0.9%)	12 (1.9%)
頭蓋内	5 (0.8%)	10 (1.6%)
関節内	4 (0.6%)	1 (0.2%)
眼内/網膜	3 (0.5%)	2 (0.3%)
鼻出血	2 (0.3%)	2 (0.3%)
下部消化管	1 (0.2%)	3 (0.5%)
血腫	1 (0.2%)	2 (0.3%)
筋肉内	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血尿	1 (0.2%)	0 (0.0%)
直腸	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚	1 (0.2%)	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	1 (0.2%)

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)
*: 発現率は、発現例数/症例数

有害事象

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)における有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ595例(93.1%)及び605例(94.7%)に発現した。重篤な有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ151例及び155例に発現した。その内訳は、肺炎がそれぞれ14例及び10例、心不全が12例及び11例、虚血性脳卒中が9例及び18例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ84例及び96例に発現した。その内訳は、虚血性脳卒中がそれぞれ8例及び21例、血尿が4例及び2例、出血性胃潰瘍が3例及び2例等であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ14例及び12例に発現した。イグザレルト群の死亡原因は、突然死(心突然死を含む)が9例、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、脳挫傷、肺炎及び小細胞肺癌が各1例であった。ワルファリン群の死亡原因は、頭蓋内出血、突然死、肺炎及び事故が各2例、虚血性脳卒中、間質性肺疾患、腎不全及び食道癌が各1例であった。

有害事象発現率

	発現例数(発現率*)	
	イグザレルト (n=639)	ワルファリン (n=639)
すべての有害事象	595 (93.1%)	605 (94.7%)
重篤な有害事象	151 (23.6%)	155 (24.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	84 (13.1%)	96 (15.0%)
有害事象の内訳		
鼻咽喉頭炎	206 (32.2%)	232 (36.3%)
鼻出血	104 (16.3%)	60 (9.4%)
皮下出血	67 (10.5%)	80 (12.5%)
挫傷	59 (9.2%)	56 (8.8%)
下痢	57 (8.9%)	40 (6.3%)
上気道炎	56 (8.8%)	74 (11.6%)
歯肉出血	54 (8.5%)	31 (4.9%)
背部痛	50 (7.8%)	56 (8.8%)
糖尿病	44 (6.9%)	31 (4.9%)
心不全	42 (6.6%)	35 (5.5%)
ALT値の上昇		
>3×正常範囲上限(ULN)	14 (2.2%)	14 (2.2%)
>3×ULN, かつ総ビリルビン>2×ULN	3 (0.5%)	3 (0.5%)

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)

ただし、肝機能検査値については安全性解析対象集団/最終来院日までを集計

*: 発現率は、発現例数/症例数

イグザレルト群で発現頻度が高かった上位10事象及び肝機能検査値異常について一部抜粋

MedDRA version 12.1

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の効能又は効果や用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

3) 国外第III相試験

ROCKET AF(海外データ): 非劣性試験^{14, 15)}

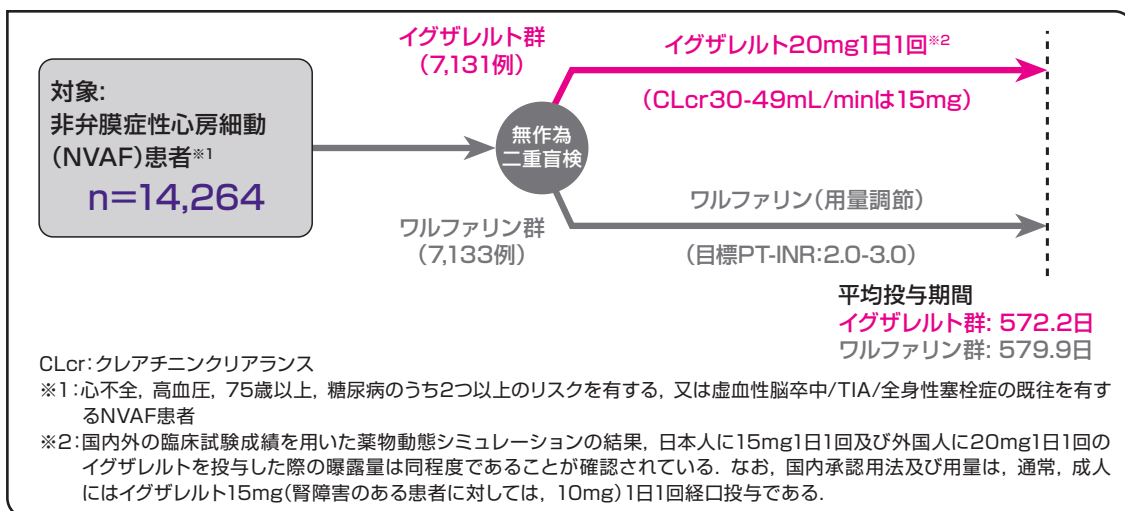
14)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[非弁膜症性心房細動患者における国外第III相試験]

15)承認時評価資料: Patel MR et al.: N Engl J Med 2011; 365: 883-891.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■試験の概要

非弁膜症性心房細動患者を対象に、イグザレトを投与した際の有効性と安全性を用量調節ワルファリンと比較検討した。試験の主要な目的は、有効性におけるワルファリンに対する非劣性の検証とし、さらに非劣性が検証された場合に、優越性について検討した。



試験名	ROCKET AF
試験目的	有効性におけるイグザレトのワルファリンに対する非劣性を検証すること
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
評価項目	【有効性評価項目】主要評価項目: 脳卒中又は全身性塞栓症[検証的な解析項目] 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
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、イグザレト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)]を検証した。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, 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)。また、優越性に関する補足的解析として、ITT解析対象集団で得られたデータに基づき、感度分析を実施した。 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。
判定基準	重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(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、死因となった出血とした。 重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。
対象	非弁膜症性心房細動患者14,264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)
方法	イグザレト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)及びイグザレトプラセボを1日1回投与し、最長42ヵ月間観察した。
平均投与期間	イグザレト群572.2日、ワルファリン群579.9日

■ 患者背景

	イグザレルト (n=7,131)	ワルファリン (n=7,133)
年齢(歳), 中央値(第一四分位-第三四分位)	73(65-78)	73(65-78)
女性	2,831(39.7%)	2,832(39.7%)
ワルファリン前治療あり	4,443(62.3%)	4,461(62.5%)
アスピリン前治療あり	2,586(36.3%)	2,619(36.7%)
CHADS ₂ スコア, 平均±標準偏差	3.48±0.94	3.46±0.95
うっ血性心不全	4,467(62.6%)	4,441(62.3%)
高血圧	6,436(90.3%)	6,474(90.8%)
年齢75歳以上	3,120(43.8%)	3,109(43.6%)
糖尿病	2,878(40.4%)	2,817(39.5%)
脳卒中/TIA/全身性塞栓症	3,916(54.9%)	3,895(54.6%)
クレアチンクリアランス	(n=7,123)	(n=7,124)
< 50* mL/min	1,507(21.2%)	1,479(20.8%)
50 - 80 mL/min	3,321(46.6%)	3,414(47.9%)
> 80 mL/min	2,295(32.2%)	2,231(31.3%)

n(%) ITT解析対象集団

*:これらの患者では1日用量を15mgに減量

4. 効能又は効果(抜粋)

○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

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

(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。

7.2 クレアチンクリアランス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. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8 高齢者

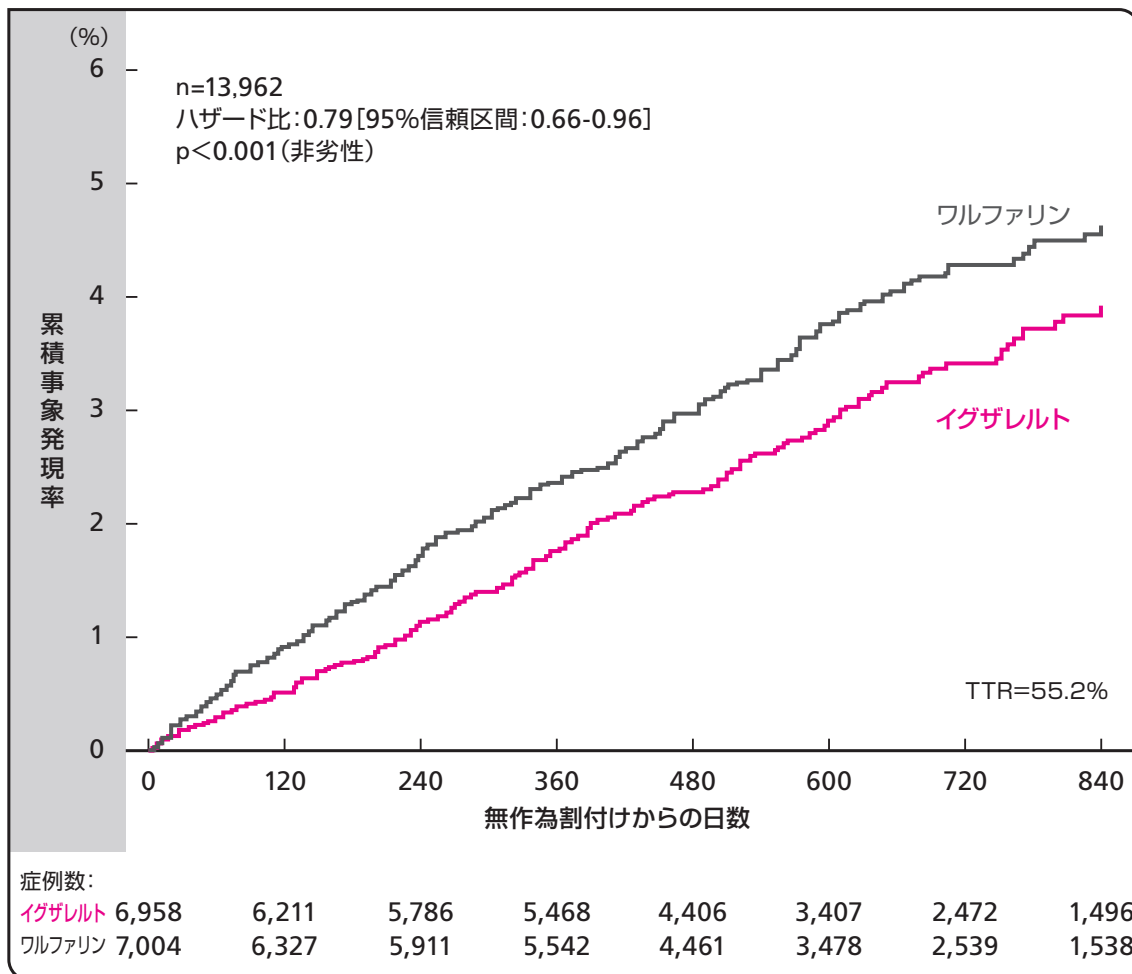
一般に腎機能などの生理機能が低下している。なお、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。

■ 有効性

有効性主要評価項目：脳卒中又は全身性塞栓症【検証的な解析結果】

脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、イグザレルト群1.7%/年、ワルファリン群2.2%/年であり、イグザレルト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, $p < 0.001$)。

脳卒中又は全身性塞栓症の累積発現率



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), 非劣性マージン1.46

有効性主要評価項目において非劣性が検証されたことから、事前に規定された閉検定手順に従い優越性について検討した。その結果、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現率は、イグザレルト群1.7%/年、ワルファリン群2.2%/年であり、優越性が示された(ハザード比0.79[95%信頼区間:0.65-0.95], p=0.02)。なお、副次評価項目のうち、全死亡(安全性解析対象集団/治験薬投与下)において、イグザレルトのワルファリンに対する優越性が示されなかったため、検定が終了した(ハザード比0.85[95%信頼区間:0.70-1.02], p=0.07)。

補足的有効性解析として、ITT解析対象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現率は、イグザレルト群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])、ワルファリンに対する非劣性が示されたが(p<0.001[名目上のp値])、優越性は示されなかった(p=0.12[名目上のp値])。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現が、ワルファリン群に比べ、イグザレルト群で多く、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)

	事象発現率,%/年		ハザード比 [95%信頼区間]	p値		ハザード比 95%信頼区間
	イグザレルト	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 [検証的な解析結果]	1.7 (188/6,958)	2.2 (241/7,004)	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 (189/7,061)	2.2 (243/7,082)	0.79 [0.65-0.95]		0.02	
ITT解析対象集団 全試験期間	2.1 (269/7,081)	2.4 (306/7,090)	0.88 [0.75-1.03]	<0.001*	0.12*	
ITT解析対象集団 治験薬投与下	1.7 (188)	2.2 (240)	0.79 [0.66-0.96]			
ITT解析対象集団 治験薬投与中止後	4.7 (81)	4.3 (66)	1.10 [0.79-1.52]			

()内は事象発現例数/症例数又は事象発現例数を示す
解析方法: Cox比例ハザードモデル(共変量: 投与群), 非劣性マージン1.46
なお, ITT解析対象集団における治験薬投与下及び中止後はpost hoc解析
p値: (非劣性)片側検定, (優越性)両側検定, *: 名目上のp値

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

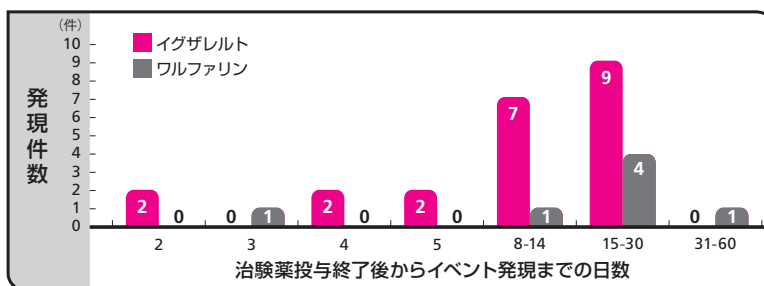
主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

参考)

治験薬投与中止例及び試験完了例では、ワルファリン等による治療に移行したが、盲検性を維持するために、少なくとも3日間はPT-INRの測定が禁止された。3日目以降、PT-INRが治療域内にあった割合は、イグザレルト群で低く、目標PT-INRに到達するのに要する時間も長かった。その結果、試験完了例での治験薬投与終了後から30日間における有効性主要評価項目の発現は、イグザレルト群で22件(虚血性脳卒中:18件, 出血性脳卒中:4件), ワルファリン群で6件(虚血性脳卒中:4件, 種類不明の脳卒中:2件)と、イグザレルト群で多く認められた。

治験薬投与終了後における有効性主要評価項目(脳卒中又は全身性塞栓症)の発現件数



■ 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

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、イグザレルト群14.9%/年、ワルファリン群14.5%/年であった。

重大な出血のうち、2g/dL以上のヘモグロビン量低下を伴う出血の発現率は、イグザレルト群で2.8%/年、ワルファリン群で2.3%/年、2単位以上の輸血が必要な出血は、それぞれ1.6%/年、1.3%/年であった。頭蓋内出血はイグザレルト群で0.5%/年、ワルファリン群で0.7%/年、死因となった出血は、それぞれ0.2%/年、0.5%/年であった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数(%/年)	
	イグザレルト (n=7,111)	ワルファリン (n=7,125)
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	1,475(14.9)	1,449(14.5)
重大な出血	395(3.6)	386(3.4)
2g/dL以上のヘモグロビン量低下を伴う出血	305(2.8)	254(2.3)
2単位以上の輸血が必要な出血	183(1.6)	149(1.3)
重要な臓器における出血	91(0.8)	133(1.2)
頭蓋内出血	55(0.5)	84(0.7)
死因となった出血	27(0.2)	55(0.5)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,185(11.8)	1,151(11.4)

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)

消化管からの重大な出血(上部, 下部, 及び直腸)は、イグザレルト群で224例(3.2%), ワルファリン群で154例(2.2%)であった

有害事象

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)における有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ5,791例(81.4%)及び5,810例(81.5%)に発現した。重篤な有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ2,489例(35.0%)及び2,598例(36.5%)に発現した。主要な事象の内訳は、心不全+うっ血性心不全がそれぞれ419例及び485例、肺炎が141例及び170例、胃腸出血が80例及び60例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ1,043例及び1,004例に発現した。主要な事象の内訳は、胃腸出血がそれぞれ46例及び27例、鼻出血が34例及び24例、心不全が33例及び30例等であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及びワルファリン群でそれぞれ446例及び512例に認められた。明確な死亡原因として報告された主要な事象の内訳は、心不全+うっ血性心不全がそれぞれ42例及び41例、心筋梗塞が18例及び22例、虚血性脳卒中が15例及び25例等であった。

有害事象発現率

	発現例数(発現率*)	
	イグザレルト (n=7,111)	ワルファリン (n=7,125)
すべての有害事象	5,791 (81.4%)	5,810 (81.5%)
重篤な有害事象	2,489 (35.0%)	2,598 (36.5%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1,043 (14.7%)	1,004 (14.1%)
有害事象の内訳		
鼻出血	721 (10.1%)	609 (8.5%)
末梢性浮腫	435 (6.1%)	444 (6.2%)
浮動性めまい	433 (6.1%)	449 (6.3%)
鼻咽頭炎	421 (5.9%)	455 (6.4%)
心不全	397 (5.6%)	420 (5.9%)
気管支炎	396 (5.6%)	417 (5.9%)
呼吸困難	380 (5.3%)	394 (5.5%)
下痢	379 (5.3%)	397 (5.6%)
咳嗽	343 (4.8%)	353 (5.0%)
背部痛	338 (4.8%)	347 (4.9%)
上気道感染	336 (4.7%)	325 (4.6%)
頭痛	324 (4.6%)	363 (5.1%)
関節痛	301 (4.2%)	331 (4.6%)
血尿	296 (4.2%)	242 (3.4%)
尿路感染	293 (4.1%)	321 (4.5%)

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)

*:発現率は、発現例数/症例数

イグザレルト群で発現頻度が高かった上位15事象を抜粋

MedDRA version 13.0

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

4) 副作用発現状況(承認時)

① 国内第Ⅲ相試験(J-ROCKET AF)¹²⁾

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、イグザレルト15mg(クレアチニンクリアランス30-49mL/minの患者には10mg)が1日1回投与された639例中326例(51.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血88例(13.8%)、皮下出血50例(7.8%)、歯肉出血40例(6.3%)、血尿24例(3.8%)、結膜出血23例(3.6%)、尿中血陽性18例(2.8%)、貧血17例(2.7%)、創傷出血15例(2.3%)、喀血14例(2.2%)、口腔内出血12例(1.9%)、痔出血11例(1.7%)、便潜血陽性9例(1.4%)、網膜出血7例(1.1%)、メラナ7例(1.1%)、便潜血7例(1.1%)、出血7例(1.1%)等であった。(承認時)

安全性解析対象症例数	639
副作用等の発現症例数	326
副作用等の発現率	51.02%

副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	23	3.60
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	1.10
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	3.60
複視	1	0.16
散瞳	1	0.16
後嚢部混濁	1	0.16
網膜出血	7	1.10
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

副作用の種類	例数	%
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
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
メラナ	7	1.10
口腔内出血	12	1.88
悪心	1	0.16
急性腭炎	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

承認時評価資料

副作用の種類	例数	%
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
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	0.78
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.31
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.47
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	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-反応性蛋白増加	1	0.16
薬物濃度治療量以下	1	0.16
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	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
便潜血	7	1.10
便潜血陽性	9	1.41
血小板数減少	3	0.47
尿蛋白	1	0.16
尿中蛋白陽性	1	0.16
尿中ウロビリリン陽性	1	0.16
白血球数増加	2	0.31
代謝及び栄養障害	7	1.10
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

副作用の種類	例数	%
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
被殺出血	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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	101	15.81
鼻出血	88	13.77
咯血	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
癢痒症	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	1.10
高血圧	1	0.16
出血性ショック	1	0.16

MedDRA version 12.1

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【成人】

② 国外第Ⅲ相試験 (ROCKET AF)¹⁴⁾

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、イグザレルト20mg(クレアチニンクリアランス30-49mL/minの患者には15mg)が1日1回投与された7,111例中2,096例(29.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血537例(7.6%)、歯肉出血196例(2.8%)、血尿195例(2.7%)、血腫124例(1.7%)、斑状出血117例(1.6%)、挫傷94例(1.3%)、貧血92例(1.3%)、直腸出血89例(1.3%)、胃腸出血81例(1.1%)、結膜出血77例(1.1%)等であった。(承認時)

副作用の種類	例数	%	副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	117	1.65	胃腸障害	693	9.75
貧血	92	1.29	腹部不快感	6	0.08
凝血異常	1	0.01	腹部膨満	5	0.07
好酸球増加症	1	0.01	腹痛	9	0.13
出血性貧血	2	0.03	上腹部痛	14	0.20
出血性素因	1	0.01	腹壁血腫	1	0.01
鉄欠乏性貧血	8	0.11	肛門出血	8	0.11
白血球減少症	1	0.01	便秘	13	0.18
正色素性正球性貧血	2	0.03	便意切迫	1	0.01
特発性血腫	4	0.06	下痢	33	0.46
血小板減少症	7	0.10	血性下痢	1	0.01
血小板増加症	1	0.01	出血性腸憩室炎	1	0.01
心臓障害	12	0.17	憩室	1	0.01
急性冠動脈症候群	1	0.01	口内乾燥	11	0.15
不安定狭心症	1	0.01	出血性十二指腸潰瘍	2	0.03
心房細動	1	0.01	消化不良	10	0.14
心房血栓症	1	0.01	心窩部不快感	1	0.01
徐脈	1	0.01	びらん性十二指腸炎	1	0.01
心不全	3	0.04	おくび	2	0.03
うっ血性心不全	2	0.03	変色便	4	0.06
動悸	2	0.03	鼓腸	5	0.07
先天性、家族性及び遺伝性障害	3	0.04	排便回数増加	1	0.01
あざ	1	0.01	胃障害	1	0.01
出血性胃腸管血管異形成	1	0.01	胃出血	2	0.03
汗孔角化症	1	0.01	胃潰瘍	3	0.04
耳及び迷路障害	19	0.27	出血性胃潰瘍	10	0.14
難聴	1	0.01	胃静脈瘤出血	1	0.01
耳出血	7	0.10	胃炎	7	0.10
耳痛	1	0.01	びらん性胃炎	5	0.07
聴力低下	1	0.01	出血性胃炎	6	0.08
耳鳴	1	0.01	胃十二指腸出血	1	0.01
鼓膜穿孔	1	0.01	胃腸出血	81	1.14
回転性めまい	7	0.10	胃腸粘膜障害	1	0.01
内分泌障害	2	0.03	胃食道逆流性疾患	7	0.10
甲状腺機能亢進症	2	0.03	歯肉出血	196	2.76
眼障害	129	1.81	歯肉肥厚	1	0.01
一過性失明	1	0.01	歯肉腫脹	1	0.01
結膜出血	77	1.08	歯肉炎	3	0.04
眼乾燥	1	0.01	舌痛	1	0.01
眼出血	21	0.30	吐血	5	0.07
眼の炎症	1	0.01	血便排泄	24	0.34
眼刺激	1	0.01	出血性びらん性胃炎	2	0.03
眼痛	1	0.01	痔出血	34	0.48
眼痒症	1	0.01	痔核	13	0.18
眼部腫脹	1	0.01	腸出血	4	0.06
眼充血	5	0.07	大腸出血	2	0.03
網膜出血	2	0.03	口唇出血	3	0.04
閃輝暗点	1	0.01	下部消化管出血	18	0.25
強膜出血	6	0.08	メレナ	46	0.65
霧視	7	0.10	口腔内出血	28	0.39
視力低下	2	0.03	悪心	23	0.32
視力障害	4	0.06	食道炎	1	0.01
硝子体出血	3	0.04	出血性食道炎	1	0.01

承認時評価資料

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は住所

副作用の種類	例数	%
口腔障害	1	0.01
口腔扁平苔癬	1	0.01
消化性潰瘍	1	0.01
出血性消化性潰瘍	3	0.04
歯周炎	1	0.01
直腸出血	89	1.25
吐き戻し	1	0.01
後腹膜出血	1	0.01
唾液変色	1	0.01
流涎過多	1	0.01
舌障害	1	0.01
舌出血	2	0.03
歯槽出血	2	0.03
上部消化管出血	40	0.56
嘔吐	10	0.14
妊娠嘔吐	1	0.01
全身障害及び投与局所様態	79	1.11
無力症	13	0.18
カテーテル留置部位出血	1	0.01
胸部不快感	1	0.01
胸痛	6	0.08
医療機器による刺激問題	1	0.01
不快感	1	0.01
顔面浮腫	1	0.01
疲労	22	0.31
異常感	1	0.01
熱感	1	0.01
びくびく感	1	0.01
空腹	1	0.01
インフルエンザ様疾患	1	0.01
倦怠感	3	0.04
多臓器不全	1	0.01
末梢性浮腫	16	0.23
製品の異味	1	0.01
穿刺部位出血	5	0.07
発熱	1	0.01
突然死	1	0.01
潰瘍	1	0.01
血管穿刺部位血腫	3	0.04
血管穿刺部位出血	2	0.03
肝胆道系障害	19	0.27
胆石症	1	0.01
胆汁うっ滞	1	0.01
血性胆汁	1	0.01
肝硬変	1	0.01
肝機能異常	6	0.08
脂肪肝	1	0.01
肝腫大	2	0.03
高ビリルビン血症	5	0.07
肝障害	1	0.01
免疫系障害	5	0.07
過敏症	4	0.06
季節性アレルギー	1	0.01
感染症及び寄生虫症	34	0.48
気管支炎	1	0.01
蜂巣炎	1	0.01
膀胱炎	2	0.03
憩室炎	1	0.01
耳感染	1	0.01
ウイルス性胃腸炎	1	0.01

副作用の種類	例数	%
歯肉感染	1	0.01
帯状疱疹	2	0.03
インフルエンザ	3	0.04
限局性感染	1	0.01
肺感染	1	0.01
鼻咽頭炎	2	0.03
肺炎	1	0.01
処置後蜂巣炎	1	0.01
術後創感染	1	0.01
慢性腎盂腎炎	1	0.01
気道感染	1	0.01
鼻炎	2	0.03
副鼻腔炎	1	0.01
歯膿瘍	2	0.03
上気道感染	1	0.01
尿路感染	5	0.07
創傷感染	1	0.01
傷害、中毒及び処置合併症	219	3.08
偶発的過量投与	1	0.01
術後貧血	1	0.01
肛門損傷	1	0.01
挫傷	94	1.32
擦過傷	8	0.11
硬膜外血腫	1	0.01
眼外傷	1	0.01
転倒	5	0.07
足骨折	1	0.01
放射線胃腸炎	1	0.01
頭部損傷	1	0.01
切開部位出血	4	0.06
誤用量投与	2	0.03
関節損傷	1	0.01
裂傷	3	0.04
四肢損傷	2	0.03
口腔内損傷	1	0.01
爪損傷	1	0.01
術中出血	1	0.01
眼窩周囲血腫	4	0.06
処置後合併症	2	0.03
処置後血腫	2	0.03
処置後血尿	2	0.03
処置後出血	33	0.46
処置による疼痛	1	0.01
橈骨骨折	1	0.01
引っかき傷	3	0.04
皮膚損傷	2	0.03
皮膚裂傷	21	0.30
皮下血腫	14	0.20
硬膜下血腫	10	0.14
滑膜断裂	1	0.01
歯牙破折	1	0.01
外傷性血腫	3	0.04
上肢骨折	1	0.01
創傷	2	0.03
創傷出血	25	0.35
創部分泌	2	0.03
臨床検査	210*	2.95*
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	2	0.03
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	69	0.97
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	0.24

MedDRA version 13.0

6. 用法及び用量(抜粋)
(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パンとして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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(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。

7.2 クレアチンクリアランス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。

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

副作用の種類	例数	%
抱合ビリルビン増加	2	0.03
出血時間延長	1	0.01
血中アルカリホスファターゼ増加	6	0.08
血中アマラーゼ増加	1	0.01
血中ビリルビン増加	11	0.15
血中クレアチニン増加	5	0.07
血中ブドウ糖異常	1	0.01
血中ブドウ糖増加	1	0.01
血中カリウム	1	0.01
拡張期血圧上昇	1	0.01
血中尿素	1	0.01
血中尿素増加	2	0.03
血中尿酸増加	1	0.01
尿中血陽性	12	0.17
腎クレアチニン・クリアランス減少	8	0.11
腎クレアチニン・クリアランス増加	2	0.03
腎クレアチニン・クリアランス正常	1	0.01
好酸球数増加	1	0.01
全身健康状態異常	1	0.01
ヘマトクリット減少	4	0.06
ヘモグロビン減少	19	0.27
肝酵素上昇	7*	0.10*
INR減少	6	0.08
INR増加	29	0.41
リバーゼ増加	3	0.04
肝機能検査異常	22	0.31
リンパ球数減少	1	0.01
好中球数増加	2	0.03
便潜血	2	0.03
便潜血陽性	6	0.08
血小板数減少	4	0.06
脈拍異常	1	0.01
赤血球数減少	1	0.01
腎機能検査異常	1	0.01
尿比重増加	1	0.01
トランスアミナーゼ上昇	2	0.03
体重減少	3	0.04
体重増加	2	0.03
白血球数増加	1	0.01
代謝及び栄養障害	20	0.28
食欲減退	9	0.13
脱水	1	0.01
体液貯留	1	0.01
痛風	5	0.07
高血糖	1	0.01
高脂血症	1	0.01
低血糖症	1	0.01
鉄欠乏	1	0.01
筋骨格系及び結合組織障害	51	0.72
関節痛	9	0.13
背部痛	3	0.04
骨痛	1	0.01
滑液包炎	1	0.01
肩胛部痛	1	0.01
出血性関節症	12	0.17
関節硬直	1	0.01
関節腫脹	4	0.06
下肢腫瘍	1	0.01
筋肉内出血	3	0.04
筋痙縮	3	0.04
筋力低下	1	0.01
筋肉痛	5	0.07
頸部痛	1	0.01
四肢痛	10	0.14
関節周囲炎	1	0.01
重感	1	0.01

副作用の種類	例数	%
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)	5	0.07
基底細胞癌	2	0.03
血管腫	1	0.01
頭蓋内腫瘍出血	1	0.01
皮膚有棘細胞癌	1	0.01
神経系障害	133	1.87
平衡障害	4	0.06
大脳基底核出血	1	0.01
脳血腫	1	0.01
脳出血	6	0.08
浮動性めまい	27	0.38
労作性めまい	1	0.01
味覚異常	6	0.08
頭蓋内出血	10	0.14
出血性卒中	8	0.11
卒中の出血性変化	4	0.06
頭痛	41	0.58
感覚鈍麻	4	0.06
嗅覚減退	1	0.01
頭蓋内血腫	1	0.01
虚血性脳卒中	1	0.01
嗜眠	2	0.03
意識消失	2	0.03
記憶障害	3	0.04
末梢性ニューロパチー	2	0.03
錯感覚	4	0.06
失神寸前の状態	1	0.01
回復性虚血性神経脱落症候	1	0.01
坐骨神経痛	2	0.03
傾眠	1	0.01
くも膜下出血	2	0.03
失神	2	0.03
一過性脳虚血発作	1	0.01
振戦	1	0.01
精神障害	24	0.34
異常な夢	1	0.01
激越	1	0.01
不安	1	0.01
無感情	1	0.01
錯乱状態	2	0.03
うつ病	4	0.06
絶望感	1	0.01
不眠症	11	0.15
気力低下	1	0.01
精神状態変化	1	0.01
腎及び尿路障害	211	2.97
着色尿	3	0.04
出血性膀胱炎	1	0.01
非感染性膀胱炎	1	0.01
排尿困難	1	0.01
血尿	195	2.74
尿路出血	2	0.03
頻尿	1	0.01
腎不全	2	0.03
急性腎不全	1	0.01
慢性腎不全	1	0.01
腎機能障害	1	0.01
尿細管間質性腎炎	1	0.01
尿道出血	2	0.03
膀胱出血	2	0.03
生殖系及び乳房障害	46	0.65
乳房血腫	1	0.01
乳房痛	1	0.01
子宮内膜肥厚	1	0.01
勃起不全	2	0.03

副作用の種類	例数	%	副作用の種類	例数	%
女性化乳房	1	0.01	皮下出血	3	0.04
血精液症	1	0.01	多汗症	2	0.03
月経過多	3	0.04	多毛症	1	0.01
不正子宮出血	7	0.10	挫傷発生の増加傾向	5	0.07
血性乳頭滲出液	1	0.01	白血球破砕性血管炎	2	0.03
陰茎出血	1	0.01	機械性蕁麻疹	1	0.01
閉経後出血	2	0.03	爪床出血	1	0.01
前立腺炎	1	0.01	爪の障害	1	0.01
前立腺腫大	1	0.01	寝汗	1	0.01
精巢出血	1	0.01	眼窩周囲浮腫	2	0.03
子宮出血	2	0.03	点状出血	9	0.13
子宮ポリープ	1	0.01	痒疹	1	0.01
膣分泌物	1	0.01	癢痒症	31	0.44
膣出血	20	0.28	全身性癢痒症	1	0.01
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	623	8.76	紫斑	2	0.03
喘息	2	0.03	発疹	18	0.25
咳嗽	5	0.07	紅斑性皮疹	3	0.04
咽喉乾燥	2	0.03	全身性皮疹	1	0.01
呼吸困難	10	0.14	斑状丘疹状皮疹	1	0.01
労作性呼吸困難	3	0.04	癢痒性皮疹	1	0.01
鼻出血	537	7.55	酒さ	1	0.01
咯血	61	0.86	痂皮	1	0.01
血胸	1	0.01	癬痕	1	0.01
しゃっくり	1	0.01	脂漏性皮膚炎	1	0.01
上気道分泌増加	1	0.01	皮膚変色	2	0.03
縦隔血腫	1	0.01	皮膚剥脱	1	0.01
鼻閉	2	0.03	皮膚出血	10	0.14
夜間呼吸困難	1	0.01	皮膚病変	4	0.06
口腔咽頭痛	3	0.04	皮膚小結節	1	0.01
湿性咳嗽	1	0.01	皮膚潰瘍	1	0.01
肺線維症	1	0.01	中毒性皮疹	1	0.01
肺出血	4	0.06	蕁麻疹	7	0.10
肺高血圧症	1	0.01	外科及び内科処置	6	0.08
気道出血	1	0.01	手根管除圧	1	0.01
鼻漏	4	0.06	歯内療法	1	0.01
変色痰	2	0.03	指切断	1	0.01
皮膚及び皮下組織障害	243	3.42	抜歯	3	0.04
脱毛症	10	0.14	血管障害	178	2.50
血管浮腫	1	0.01	出血性静脈瘤	7	0.10
水疱	1	0.01	血腫	124	1.74
血性水疱	2	0.03	出血	35	0.49
皮膚炎	3	0.04	ほてり	2	0.03
アレルギー性皮膚炎	8	0.11	高血圧	2	0.03
アトピー性皮膚炎	1	0.01	高血圧クリーゼ	2	0.03
接触性皮膚炎	1	0.01	低血圧	2	0.03
皮膚乾燥	1	0.01	末梢冷感	1	0.01
斑状出血	117	1.65	表在性血栓性静脈炎	1	0.01
紅斑	1	0.01	静脈瘤	3	0.04
多形紅斑	1	0.01	壊死性血管炎	1	0.01
剥脱性発疹	1	0.01	静脈不全	1	0.01

MedDRA version 13.0

* :ROCKET AFにおける副作用の集計には、同意取得後から治験薬投与開始前に発現した3件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が含まれる。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

2. 静脈血栓塞栓症(VTE)患者を対象とした臨床試験

1) 国外第II相試験(用量反応試験)(海外データ)

① ODIXa-DVT試験¹⁶⁾

16)承認時評価資料: Agnelli G et al.: Circulation 2007; 116: 180-187.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験の概要

試験名	ODIXa-DVT試験
試験目的	急性症候性深部静脈血栓症(DVT)患者におけるイグザレルトの有効性と安全性を従来療法(エノキサパリン*/ビタミンK拮抗薬)と比較検討すること。また、薬物動態学的及び薬力学的パラメータの評価を行うこと
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検(イグザレルトの用量群間は二重盲検)、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <p>主要評価項目: 治験薬投与3週間後のCCUS評価による治療効果</p> <p>副次評価項目: 3カ月の治験薬投与期間に確認された症候性DVTの再発・拡大/症候性PE又は死亡の複合/個々の事象 など</p> <p>【安全性評価項目】</p> <p>主要評価項目: 重大な出血</p> <p>【その他の評価項目】</p> <p>重大ではない出血/治験薬投与下で発現した有害事象/死亡 など</p>
解析計画	有効性主要評価項目の解析は、プロトコル適合集団において奏効割合に関するイグザレルトの用量-反応関係を傾向性検定(1日あたりの総投与量を共変量、国を固定効果とするロジスティック回帰モデルでの尤度検定)により検討した後、Fisherの直接確率検定により各イグザレルト投与群を個別に従来療法群と比較した。ITT解析は補助解析として実施した。安全性主要評価項目の解析は、安全性解析対象集団において「重大な出血事象」の発現頻度を投与群ごとに層別化し、傾向性検定にはロジスティック回帰モデル(「投与量」を共変量とする)を、従来療法群との対比較にはFisherの直接確率検定を用いた。
判定基準	CCUS評価による治療効果は、CCUS(Complete Compression Ultrasound: 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[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]、CCUSスコアがベースライン時から4点以上改善した場合を「奏効」と定義した。しかし、症候性DVTの再発・拡大、症候性PE、あるいは静脈血栓塞栓症(VTE)関連死亡が確認された場合は「不奏効」とした。重大な出血は、死亡に至った出血、2g/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必要と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からの出血、治験薬の投与中止を要する臨床的に明らかな出血とした。
対象	18歳以上の急性症候性近位DVT患者613例
方法	<ul style="list-style-type: none"> イグザレルト群は10, 20, 30mgを1日2回, 40mgを1日1回のいずれかを、12週間反復経口投与した。 従来療法群はエノキサパリン*1mg/kgを1日2回、5~7日間皮下投与した。

*: エノキサパリンはPE及びDVTの治療及び再発抑制としては本邦未承認[国内承認効能又は効果は、「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」]

■ 有効性

有効性主要評価項目: 治験薬投与3週間後のCCUS評価による治療効果

治験薬投与3週間後の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、イグザレルト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週間後の奏効例数(割合)

イグザレルト(1日2回)			イグザレルト(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

■ 安全性

安全性主要評価項目: 重大な出血

重大な出血の発現率は、イグザレルト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(発現率)

イグザレルト(1日2回)			イグザレルト(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/治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)

すべての有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ328例(68.6%)及び80例(63.5%)に発現した。主要な事象の内訳は、血尿がそれぞれ34例(7.1%)及び9例(7.1%)、鼻出血が32例(6.7%)及び3例(2.4%)、ALT増加が30例(6.3%)及び16例(12.7%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ66例及び17例に発現した。主要な事象の内訳は、肺塞栓症(PE)がそれぞれ7例及び0例、DVTが7例及び1例、胃腸出血が4例及び0例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ42例及び1例であった。主要な事象の内訳は、PEがそれぞれ5例及び0例、DVTが6例及び0例等であった。試験期間中、イグザレルト群で13例、従来療法群で1例に死亡が認められた。多くの症例は悪性腫瘍による死亡であったが、イグザレルト群の3例はPE、1例は出血によるものであった。14例すべてについて、治験薬との因果関係があるとされた症例はなかった。

6. 用法及び用量(抜粋) (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。

② EINSTEIN-DVT用量範囲探索試験¹⁷⁾

17)承認時評価資料: Buller HR et al.: Blood 2008; 112: 2242-2247.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験の概要

試験名	EINSTEIN-DVT用量範囲探索試験
試験目的	急性症候性DVT患者の治療におけるイグザレルト1日1回投与の有効性、安全性及び用量-反応関係を従来療法(ヘパリン/ビタミンK拮抗薬)と比較検討すること
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検(イグザレルトの用量群間は二重盲検)、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験
評価項目	<p>【有効性評価項目】 主要評価項目: 12週後の症候性DVTの再発、症候性PE、VTE関連死、又はベースライン時と12週後のCUS及びPLSで評価される「血栓像の悪化」の複合 副次評価項目: 有効性主要評価項目の個々の事象/CUS及びPLSによる評価での「改善」、「変化なし」及び「悪化」の割合</p> <p>【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 副次評価項目: 安全性主要評価項目の個々の事象/有害事象</p> <p>【その他の評価項目】 重大ではない出血/試験薬投与下で発現した有害事象/死亡 など</p>
解析計画	<p>有効性の解析は、プロトコール適合集団(主要解析)及びITT解析対象集団において実施した。有効性主要評価項目に関するイグザレルト投与群間の傾向は、ロジスティック回帰分析により評価した。各イグザレルト投与群と従来療法群の対比較には、Fisherの直接確率検定を使用した。ベースライン時の共変量が有効性の主要評価項目に与えた影響は、治療効果の調整済みオッズ比及び95%信頼区間を算出することにより分析した。</p> <p>安全性の解析は、安全性解析対象集団において実施した。安全性に関する主要評価項目の群間比較には、有効性の主要解析と同様の方法を使用した。</p>
判定基準	<p>血栓像の悪化は、ベースライン時と12週後の圧迫超音波検査(CUS)及び肺血流シンチグラフィ(PLS)で評価。CUS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PLSにより肺小葉スコアが25%を超えて減少した場合とした。</p> <p>重大な出血は、致死性的出血、重要な臓器からの出血、2g/dL以上のヘモグロビン減少を伴う臨床的に問題となる出血、2単位以上の輸血に至った臨床的に問題となる出血とした。</p>
対象	成人の急性症候性DVT患者543例
方法	<ul style="list-style-type: none"> イグザレルト群は20、30、40mgを1日1回のいずれかを、12週間反復経口投与した。 従来療法群はヘパリン[未分画ヘパリン、tinzaparin(本邦未承認)、エノキサパリン*のいずれか]を最低5日間投与した。ビタミンK拮抗薬は、ワルファリンのほか、acenocoumarol、phenprocoumon、fluidione(本邦未承認)のいずれかとした。

*: エノキサパリンはPE及びDVTの治療及び再発抑制としては本邦未承認[国内承認効能又は効果は、「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」]及び「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」]

■ 有効性

有効性主要評価項目: 12週後の症候性DVTの再発、症候性PE、VTE関連死、又はベースライン時と12週後のCUS及びPLSで評価される「血栓像の悪化」の複合エンドポイント

12週後における複合エンドポイントの発現率は、イグザレルト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現例数(発現率)

イグザレルト(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

■ 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

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は、イグザレルト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(発現率)

イグザレルト(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/治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)

すべての有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ262例(64.7%)及び80例(58.4%)に発現した。主要な事象の内訳は、頭痛がそれぞれ25例(6.2%)及び7例(5.1%)、鼻出血が21例(5.2%)及び5例(3.6%)、四肢痛が19例(4.7%)及び4例(2.9%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ51例及び21例に発現した。主要な事象の内訳は、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)がそれぞれ11例及び5例、傷害、中毒及び処置合併症が8例及び3例、呼吸器、胸郭及び縦隔障害が8例及び2例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ24例及び6例に発現した。主要な事象の内訳は、PEがそれぞれ2例及び1例、心筋梗塞、胃腸出血、ヘモグロビン減少がそれぞれ2例及び0例等であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群全体及び従来療法群でそれぞれ17例及び5例に認められた。主要な事象の内訳は、がん関連がそれぞれ7例及び3例、PEが各1例、出血が1例及び2例等であった。

6. 用法及び用量(抜粋) (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。

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

2) 国外第III相試験

肺血栓塞栓症(PE)と深部静脈血栓症(DVT)は一連の病態であることから、静脈血栓塞栓症(VTE)と総称されるが、それぞれの臨床像や予後は異なる。国外第III相試験EINSTEINでは、それぞれの病態に対するイグザレルトの有効性及び安全性を検討するため、EINSTEIN-PE及びDVTを実施した。

さらに、事前に規定した両試験データの統合解析を行い、VTEに対するイグザレルトの有効性及び安全性を検討した。

① EINSTEIN-PE及びDVTの統合解析(海外データ):非劣性試験^{18~20)}

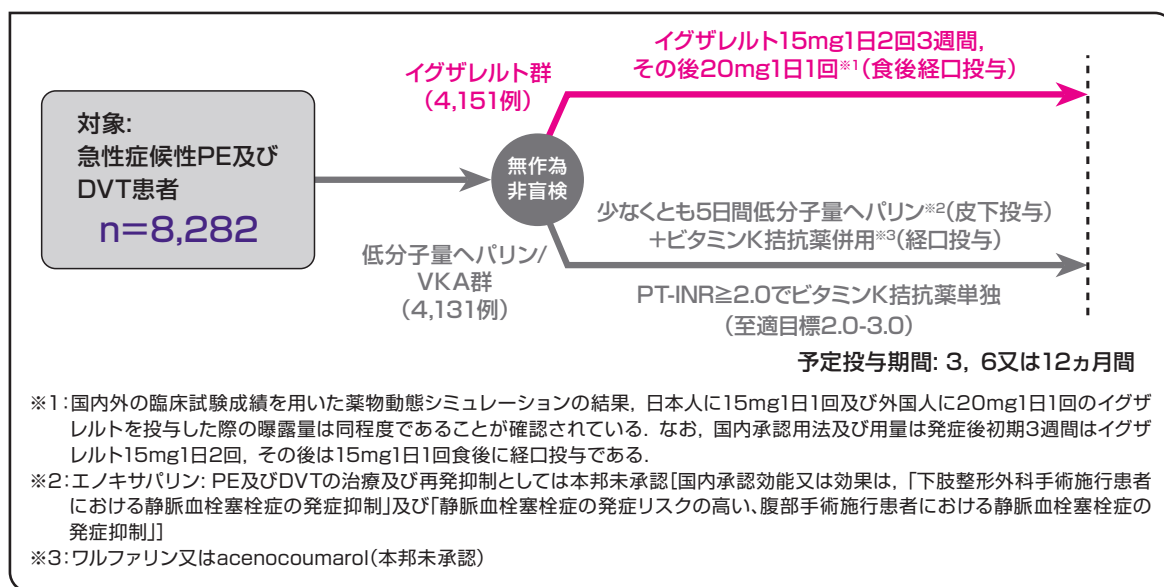
18)承認時評価資料: Prins MH et al.: Thromb J 2013; 11: 21.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

19)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国外第III相試験]

20)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第III相試験]

■ 試験の概要



6. 用法及び用量(抜粋) (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パンとして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。

試験名	EINSTEIN-PE	EINSTEIN-DVT
試験目的	急性症候性PE及びDVT患者におけるイグザレルト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(VKA)と比較検討すること	
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	
評価項目	<p>【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(非致命的及び致命的)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)) [検証的な解析項目] 副次評価項目：症候性VTE(症候性DVT又は症候性PE(非致命的))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血栓症の複合</p> <p>【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 副次評価項目：全死亡/心血管事象/臨床検査値</p>	
解析計画	<p>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ITT解析対象集団/予定投与期間のデータに基づき実施した。</p> <p>有効性主要評価項目について、イグザレルト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[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)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: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。</p> <p>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、無作為化前非経口抗凝固薬の使用別に解析した。</p>	
判定基準	<p>DVTは、超音波検査、静脈造影を用いて判定した。PEはスパイラルCT、肺動脈造影、肺換気/肺血流スキャンを用い判定した。致命的PEは、客観的な診断方法又は剖検によって診断されたPE及びPEの可能性を否定できない原因不明の死亡とした。</p> <p>客観的な診断が行われていない場合でも、DVT又はPEが疑われ、その治療のために治療用量での抗凝固療法を48時間を超えて行った場合は、DVT又はPEと判定した。</p> <p>重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(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、死因となった出血とした。</p> <p>重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。</p>	
対象	急性症候性PE及びDVT患者8,282例	
方法	<ul style="list-style-type: none"> イグザレルト群は、初期3週間はイグザレルト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/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プロトロンビン時間国際標準比(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、無作為割付け時に医師の判断により3, 6又は12ヵ月間とされた。 	
平均投与期間	イグザレルト群216.9日, 低分子量ヘパリン/VKA群214.9日	イグザレルト群194.4日, 低分子量ヘパリン/VKA群188.2日

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【成人】

■ 患者背景

	イグザレルト(n=4,151)	低分子量ヘパリン/VKA(n=4,131)
年齢(歳), 平均値±SD	57.0±17.0	57.0±16.8
男性	2,302(55.5%)	2,214(53.6%)
体重(kg), 平均値±SD	82.6±18.9	82.5±18.9
クレアチニンクリアランス		
< 30 mL/min	10(0.2%)	11(0.3%)
30 - 49 mL/min	322(7.8%)	311(7.5%)
50 - 79 mL/min	1,030(24.8%)	992(24.0%)
≥ 80 mL/min	2,748(66.2%)	2,787(67.5%)
PE, DVTの危険因子		
最近の手術又は外傷	753(18.1%)	733(17.7%)
活動性の制限	649(15.6%)	640(15.5%)
エストロゲン含有医薬品の使用	347(8.4%)	338(8.2%)
活動性悪性腫瘍	232(5.6%)	198(4.8%)
既知の血栓性素因*	245(5.9%)	237(5.7%)
VTEの既往	791(19.1%)	819(19.8%)
特発性VTE	2,621(63.1%)	2,634(63.8%)
予定投与期間		
3ヵ月	335(8.1%)	325(7.9%)
6ヵ月	2,470(59.5%)	2,470(59.8%)
12ヵ月	1,345(32.4%)	1,336(32.3%)
無作為割付け前の非経口抗凝固薬投与例	3,501(84.4%)	3,436(83.2%)

n(%), SD: 標準偏差

無作為割付けされた全例(ただし, 体重, クレアチニンクリアランス, 予定投与期間及び無作為割付け前の非経口抗凝固薬投与例はITT集団) ITT解析対象集団: イグザレルト(n=4,150), 低分子量ヘパリン/VKA(n=4,131)

*: 既知の血栓性素因: アンチトロンビンⅢ, プロテインS又はプロテインCの欠乏, 血液凝固第Ⅴ因子(FⅤ)又はプロトロンビン遺伝子突然変異, あるいは抗リン脂質抗体陽性

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装

関連情報

主要文献

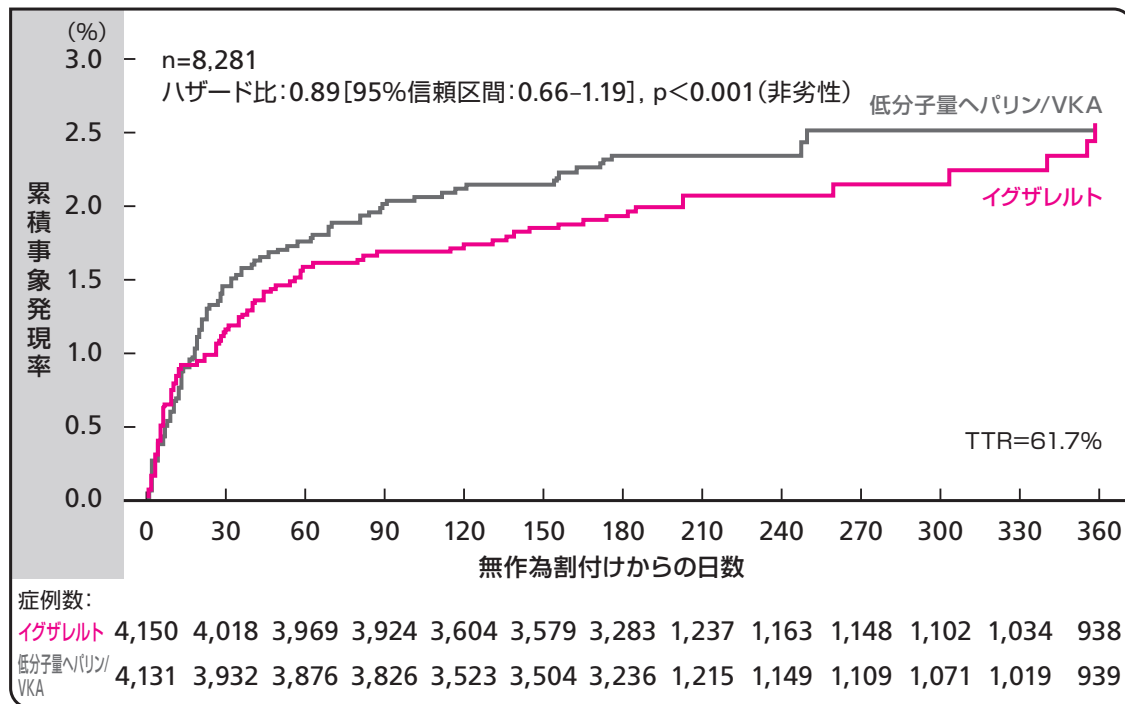
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

有効性

有効性主要評価項目: 症候性VTEの再発 [検証的な解析結果]

症候性VTEの再発の発現率は、イグザレルト群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又は症候性PE)患者における有効性について、イグザレルト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, $p < 0.001$)。

症候性VTEの再発の累積発現率



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), 非劣性マージン1.75

有効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]
	イグザレルト (n=4,150)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4,131)	
症候性VTEの再発 [検証的な解析結果]	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), 非劣性マージン1.75

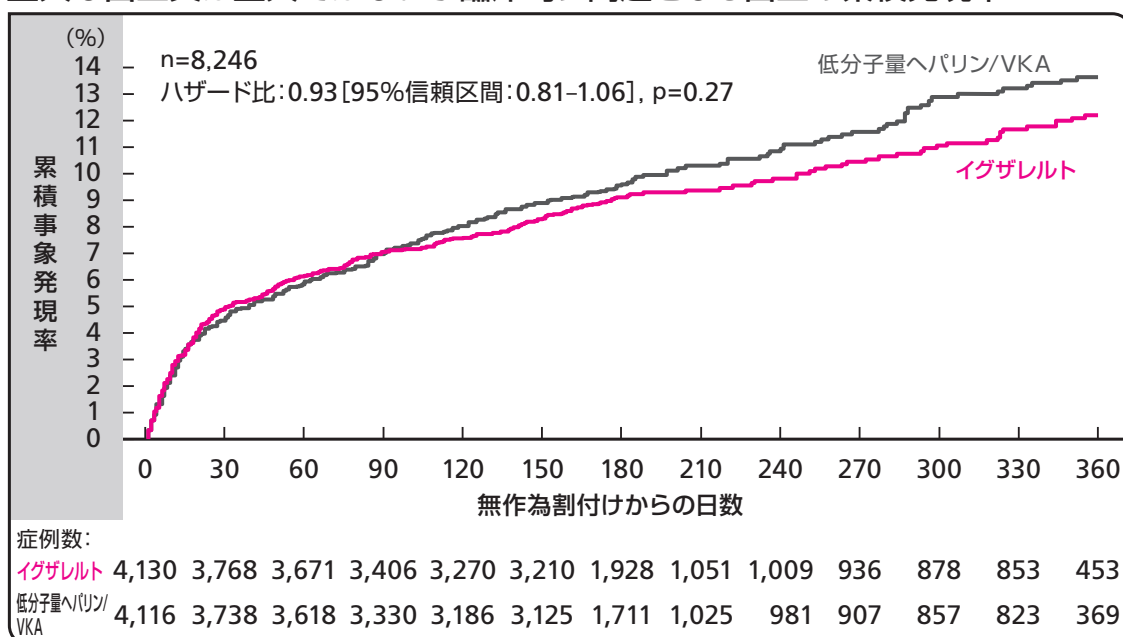
*: 致死性PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

■ 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

有効性主要評価項目において非劣性が検証されたことから、事前に規定された閉検定手順に従い優越性について検討した。その結果、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、イグザレルト群9.4%、低分子量ヘパリン/VKA群10.0%で、優越性が示されなかったため、検定が終了した(ハザード比0.93[95%信頼区間:0.81-1.06], p=0.27)。

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累積発現率



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]
	イグザレルト (n=4,130)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4,116)	
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)	—
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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ3,015例(73.0%)及び2,981例(72.4%)に発現した。重篤な有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ678例及び696例に発現した。主要な事象の内訳は、肺炎がそれぞれ23例及び29例、胸痛が23例及び28例、貧血が22例及び12例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ208例及び180例に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では貧血11例、脳梗塞8例、血尿7例等、低分子量ヘパリン/VKA群では筋肉内出血5例、肺腫瘍4例、脳内出血4例等であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ104例及び101例に認められた。主要な事象の内訳は、イグザレルト群ではPE[†]15例、敗血症9例、肺炎4例等、低分子量ヘパリン/VKA群ではPE[†]13例、子宮頸癌7例、呼吸不全4例等であった。

†: 致死性のPE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

有害事象発現率

	発現例数(発現率*)	
	イグザレルト (n=4,130)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4,116)
すべての有害事象	3,015 (73.0%)	2,981 (72.4%)
重篤な有害事象	678 (16.4%)	696 (16.9%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	208 (5.0%)	180 (4.4%)
有害事象の内訳		
鼻出血	307 (7.4%)	271 (6.6%)
頭痛	284 (6.9%)	242 (5.9%)
鼻咽頭炎	279 (6.8%)	278 (6.8%)
四肢痛	230 (5.6%)	221 (5.4%)
咳嗽	227 (5.5%)	220 (5.3%)
胸痛	219 (5.3%)	216 (5.2%)
呼吸困難	194 (4.7%)	173 (4.2%)
便秘	187 (4.5%)	174 (4.2%)
下痢	179 (4.3%)	164 (4.0%)
悪心	153 (3.7%)	160 (3.9%)
高血圧	149 (3.6%)	128 (3.1%)
挫傷	145 (3.5%)	197 (4.8%)
背部痛	138 (3.3%)	162 (3.9%)
気管支炎	132 (3.2%)	123 (3.0%)
尿路感染	130 (3.1%)	127 (3.1%)

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)

*: 発現率は、発現例数/症例数

イグザレルト群で発現頻度が高かった上位15事象について抜粋

MedDRA version 14.1

IV. 臨床成績【成人】

■ 患者背景別主要評価項目(サブグループ解析)

有効性主要評価項目

Fragile*における有効性主要評価項目(症候性VTEの再発)の発現率は、イグザレルト群2.7%、低分子量ヘパリン/VKA群3.8%であった(ハザード比0.68[95%信頼区間:0.39-1.18])。

Fragile*における有効性主要評価項目の詳細

	事象発現例数/症例数(%)		ハザード比 [95%信頼区間]
	イグザレルト (n=4,150)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4,131)	
Fragile*	21/791 (2.7)	30/782 (3.8)	0.68 [0.39-1.18]
年齢>75歳	15/656 (2.3)	23/627 (3.7)	—
CLcr<50mL/min	11/332 (3.3)	11/322 (3.4)	—
体重<50kg	3/42 (7.1)	2/66 (3.0)	—

ITT解析対象集団/予定投与期間(3, 6又は12ヵ月)

*:年齢>75歳, CLcr<50mL/min, 体重<50kgのいずれかに該当

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

Fragile*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)の発現率は、イグザレルト群12.3%、低分子量ヘパリン/VKA群14.0%であった。

Fragile*における安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数/症例数(%)	
	イグザレルト (n=4,130)	低分子量ヘパリン/VKA (n=4,116)
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		
Fragile*	97/788 (12.3)	109/779 (14.0)
重大な出血		
Fragile*	10/788 (1.3)	35/779 (4.5)
年齢>75歳	8/655 (1.2)	28/624 (4.5)
CLcr<50mL/min	3/329 (0.9)	13/320 (4.1)
体重<50kg	0/42 (0.0)	3/65 (4.6)

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)

*:年齢>75歳, CLcr<50mL/min, 体重<50kgのいずれかに該当

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

9.2 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、クレアチンクリアランス15mL/min未満の患者は除外されている。

9.2.2 重度の腎障害患者

〈静脈血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、クレアチンクリアランス15~29mL/minの患者は除外されている。また、小児等を対象とした臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。

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。成人ではクレアチンクリアランス30~49mL/min、小児ではeGFRが30~60mL/min/1.73m²の患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。

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。

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

② EINSTEIN-PE (海外データ): 非劣性試験^{19, 21)}

19) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [急性症候性肺塞栓症患者における国外第III相試験]

21) 承認時評価資料: The EINSTEIN-PE Investigators.: N Engl J Med 2012; 366: 1287-1297.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

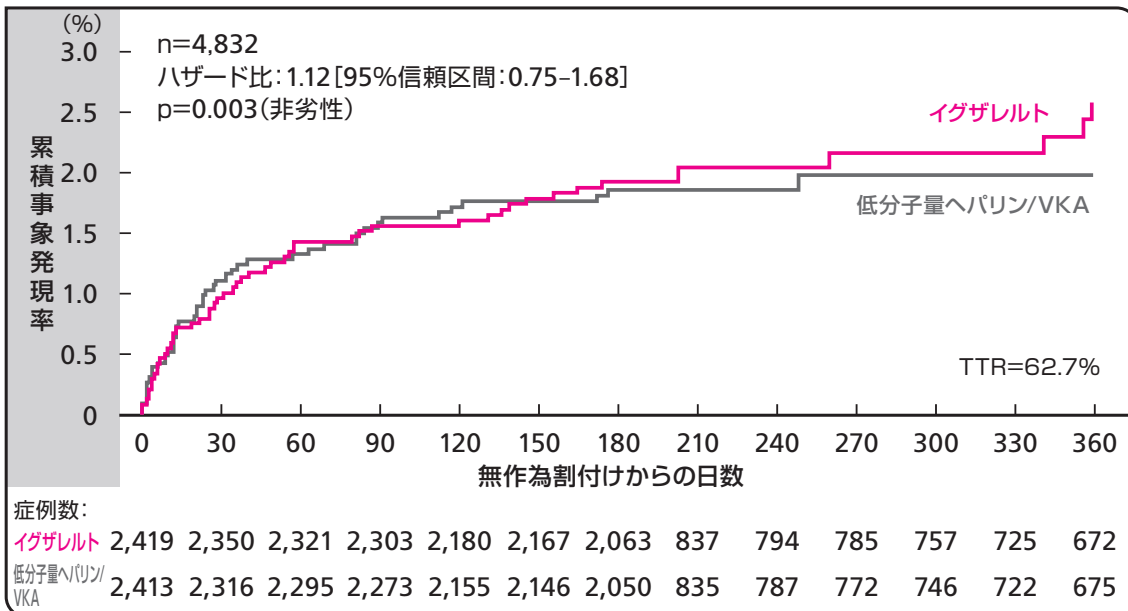
PEとDVTは、臨床像や予後が異なることから、PEに対するイグザレルトの有効性及び安全性を検討するため、国外第III相試験EINSTEIN-PEを実施した。

■ 有効性

有効性主要評価項目: 症候性VTEの再発 [検証的な解析結果]

症候性VTEの再発の発現率は、イグザレルト群2.1%、低分子量ヘパリン/VKA群1.8%であり、イグザレルト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, $p=0.003$)。

症候性VTEの再発の累積発現率



有効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]
	イグザレルト (n=2,419)	低分子量ヘパリン/VKA (n=2,413)	
症候性VTEの再発 [検証的な解析結果]	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), 非劣性マージン2.0

*: 致死性PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

6. 用法及び用量(抜粋)

(静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制)

成人

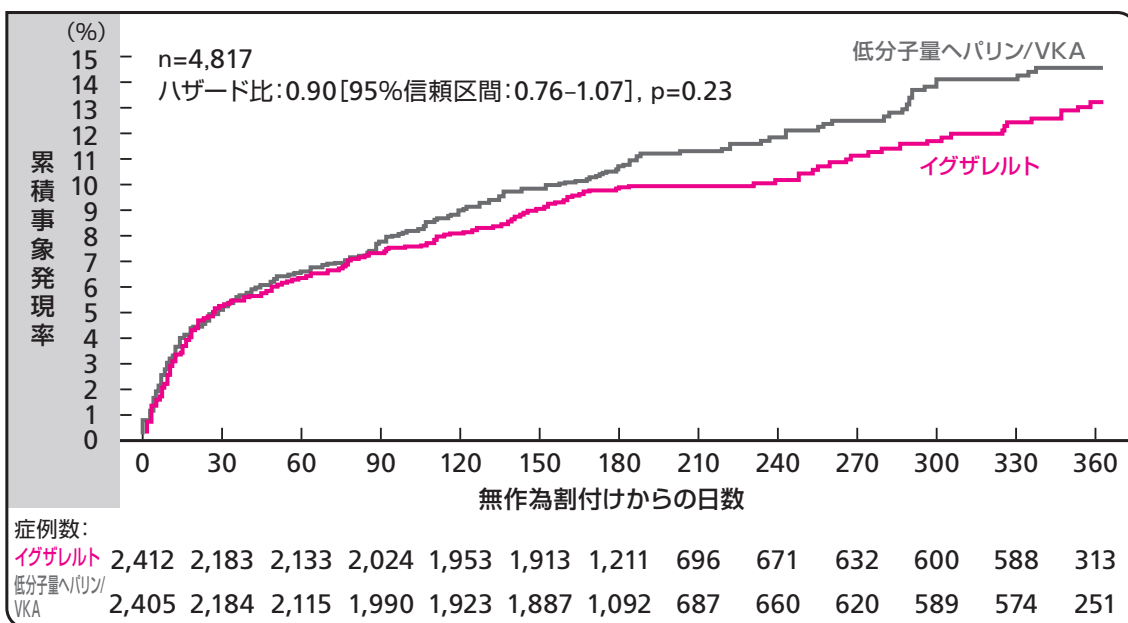
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。

■ 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

有効性主要評価項目において非劣性が検証されたことから、事前に規定された閉検定手順に従い優越性について検討した。その結果、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、イグザレルト群10.3%、低分子量ヘパリン/VKA群11.4%で、優越性が示されなかったため、検定が終了した(ハザード比0.90[95%信頼区間:0.76-1.07], p=0.23)。

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累積発現率



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]
	イグザレルト(n=2,412)	低分子量ヘパリン/VKA(n=2,405)	
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)	—
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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ1,937例(80.3%)及び1,901例(79.0%)に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では鼻出血218例(9.0%)、頭痛193例(8.0%)、胸痛183例(7.6%)等、低分子量ヘパリン/VKA群では鼻出血197例(8.2%)、鼻咽頭炎189例(7.9%)、胸痛185例(7.7%)等であった。

重篤な有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ471例及び463例に発現した。主要な事象の内訳は、胸痛がそれぞれ20例及び27例、肺炎が19例及び19例、呼吸困難が16例及び13例等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ123例及び99例に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では貧血6例、虚血性脳卒中6例、直腸出血4例等、低分子量ヘパリン/VKA群では胸水4例、脳出血3例、硬膜下血腫3例等であった。

死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ63例及び51例に発現した。主要な事象の内訳は、悪性腫瘍がそれぞれ22例及び23例、PE(致命的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡)が11例及び7例、感染症が9例及び6例等であった。

IV. 臨床成績【成人】

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

③ EINSTEIN-DVT(海外データ):非劣性試験^{20, 22)}

20)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第III相試験]

22)承認時評価資料: The EINSTEIN Investigators.: N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

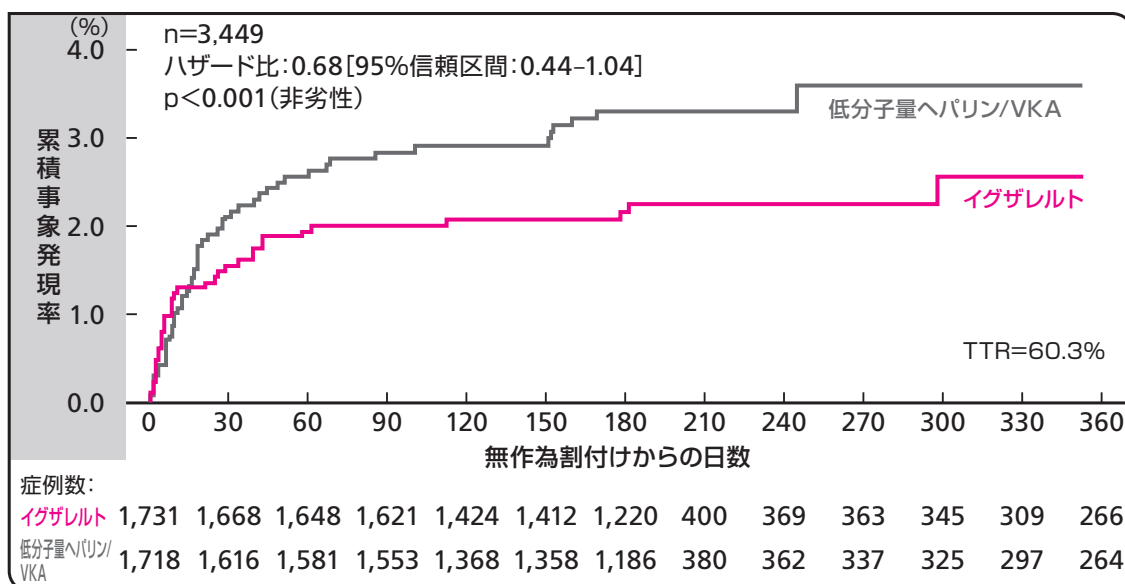
PEとDVTは、臨床像や予後が異なることから、DVTに対するイグザレルトの有効性及び安全性を検討するため、国外第III相試験EINSTEIN-DVTを実施した。

■ 有効性

有効性主要評価項目:症候性VTEの再発【検証的な解析結果】

症候性VTEの再発の発現率は、イグザレルト群2.1%、低分子量ヘパリン/VKA群3.0%であり、イグザレルト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, $p < 0.001$)。

症候性VTEの再発の累積発現率



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), 非劣性マージン2.0

有効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]
	イグザレルト (n=1,731)	低分子量ヘパリン/VKA (n=1,718)	
症候性VTEの再発 【検証的な解析結果】	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), 非劣性マージン2.0

*: 致死性PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

6. 用法及び用量(抜粋)

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

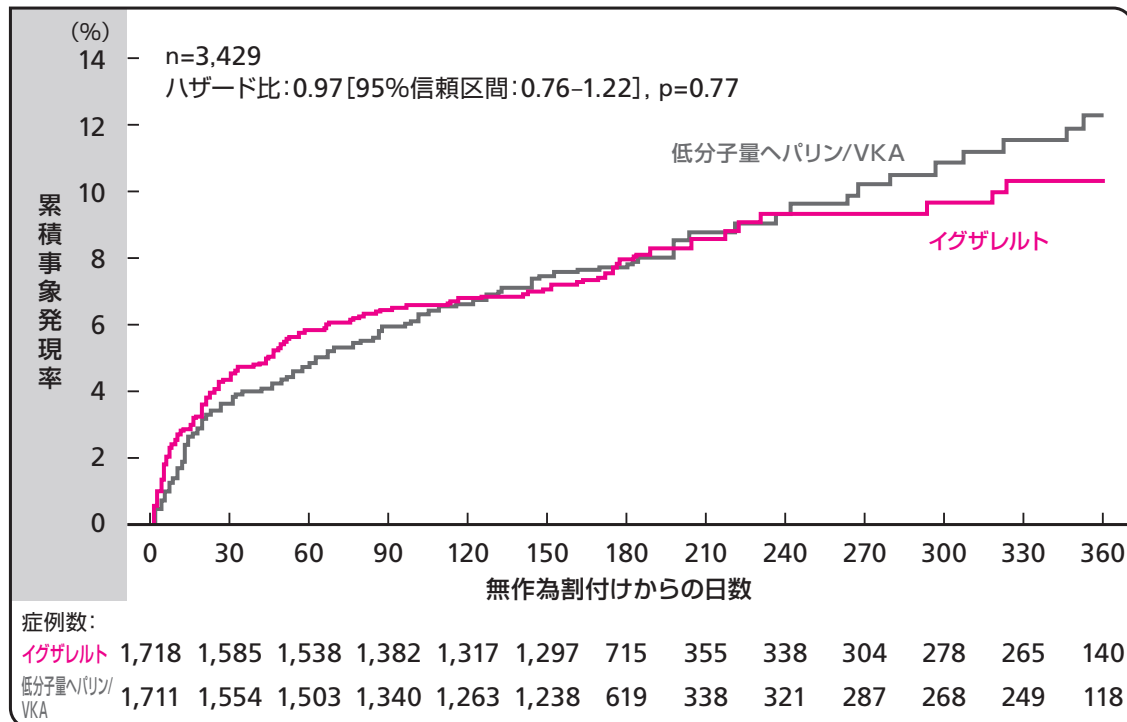
成人

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。

■ 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
有効性主要評価項目において非劣性が検証されたことから、事前に規定された閉検定手順に従い優越性について検討した。その結果、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、低分子量ヘパリン/VKA群8.1%で、優越性が示されなかったため、検定が終了した(ハザード比0.97[95%信頼区間:0.76-1.22], p=0.77)。

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の累積発現率



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)

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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]
	イグザレルト (n=1,718)	低分子量ヘパリン/VKA (n=1,711)	
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)	—
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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ1,078例(62.7%)及び1,080例(63.1%)に発現した。主要な事象の内訳は、鼻咽頭炎がそれぞれ93例(5.4%)及び84例(4.9%)、頭痛が91例(5.3%)及び68例(4.0%)、鼻出血が89例(5.2%)及び74例(4.3%)等であった。

重篤な有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ207例及び233例に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では貧血10例、月経過多5例、尿路感染5例等、低分子量ヘパリン/VKA群では肺炎10例、貧血7例、ALT増加6例等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ85例及び81例に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では貧血5例、血尿4例、消化管出血3例等、低分子量ヘパリン/VKA群では筋肉内出血3例、虚血性脳卒中3例、貧血2例等であった。

死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及び低分子量ヘパリン/VKA群でそれぞれ41例及び52例に発現した。主要な事象の内訳は、悪性腫瘍がそれぞれ27例及び20例、PE(致命的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡)が4例及び6例、感染症が3例及び9例等であった。

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

3) 国外第III相長期投与試験

EINSTEIN-Extension(海外データ):優越性試験^{22, 23)}

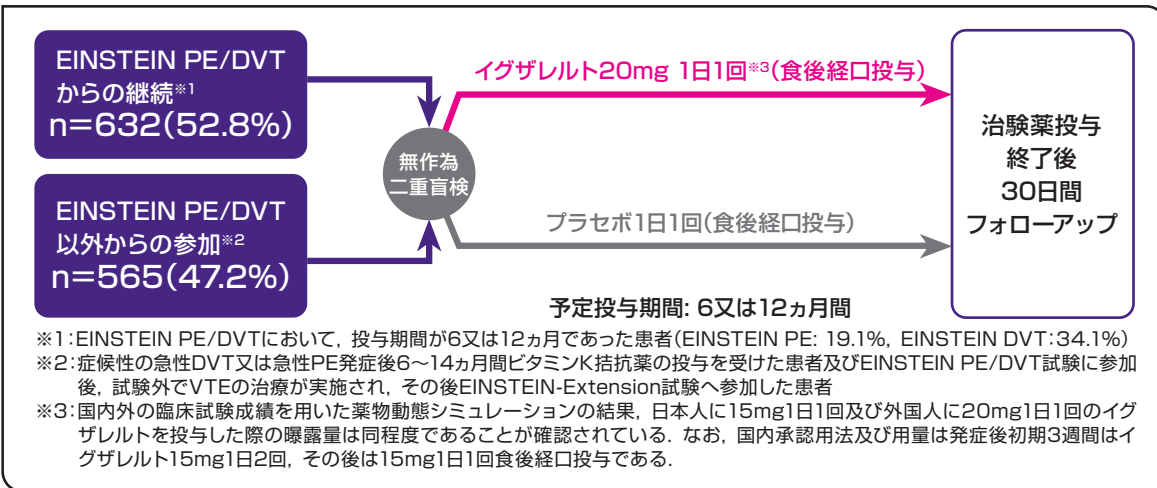
22)承認時評価資料: The EINSTEIN Investigators.: N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

23)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[症候性深部静脈血栓症患者又は症候性肺塞栓症患者における国外第III相長期投与試験]

抗凝固療法の標準的な治療期間に引き続き、イグザレルトにより抗凝固療法を継続する治療法の無治療に対する有用性を検討した。

■ 試験の概要



試験名	EINSTEIN-Extension
試験目的	症候性DVT又は症候性PE患者における、症候性VTEの長期再発抑制に対するイグザレルトの有効性と安全性をプラセボと比較検討すること
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
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <p>主要評価項目: 症候性VTEの再発(症候性DVT又は症候性PE(非致命的及び致命的)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)) [検証的な解析項目]</p> <p>副次評価項目: 症候性VTE(症候性DVT又は症候性PE(非致命的))又は全死亡の複合/症候性VTE(症候性DVT又は症候性PE(非致命的)), 全死亡, 虚血性脳卒中又は心筋梗塞の複合/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</p> <p>【安全性評価項目】</p> <p>主要評価項目: 重大な出血</p> <p>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</p>
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、イグザレルト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。
判定基準	<p>DVTは、超音波検査、静脈造影を用いて判定した。PEはスパイラルCT、肺動脈造影、肺換気/肺血流スキャンを用いて判定した。致命的PEは、客観的な診断方法又は剖検によって診断されたPE及びPEの可能性を否定できない原因不明の死亡とした。</p> <p>客観的な診断が行われていない場合でも、DVT又はPEが疑われ、その治療のために治療用量での抗凝固療法を48時間を超えて行った場合は、DVT又はPEと判定した。</p> <p>重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、2単位以上の輸血(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、死因となった出血とした。</p> <p>重大ではないが臨床的に問題となる出血は、「重大な出血」の定義を満たさないが、医学的な介入、規定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。</p>

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

IV. 臨床成績【成人】

試験名	EINSTEIN-Extension
対象	症候性PE又は症候性DVT患者(6~14カ月の抗凝固薬投与歴がある)1,197例
方法	<ul style="list-style-type: none"> ●イグザレルト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、無作為割付け時に医師の判断により6又は12カ月間とされた。 ●投与終了後30日間をフォローアップ期間とした。
平均投与期間	イグザレルト群189.5日、プラセボ群189.5日

■ 患者背景

	イグザレルト(n=602)	プラセボ(n=594)
年齢(歳), 平均値±SD	58.2±15.6	58.4±16.0
男性	354(58.8%)	339(57.1%)
体重(kg), 平均値±SD	83.9±17.9	83.0±17.6
クレアチンクリアランス		
< 30 mL/min	0(0.0%)	5(0.8%)
30 - 49 mL/min	37(6.1%)	44(7.4%)
50 - 79 mL/min	134(22.3%)	122(20.5%)
≥ 80 mL/min	373(62.0%)	373(62.8%)
PE, DVTの危険因子		
最近の手術又は外傷	21(3.5%)	28(4.7%)
活動性の制限	89(14.8%)	77(13.0%)
エストロゲン含有医薬品の使用	23(3.8%)	22(3.7%)
活動性悪性腫瘍	28(4.7%)	26(4.4%)
既知の血栓性素因*	49(8.1%)	48(8.1%)
VTEの既往	108(17.9%)	84(14.1%)
特発性VTE	440(73.1%)	441(74.2%)
予定投与期間		
6カ月	360(59.8%)	357(60.1%)
12カ月	242(40.2%)	237(39.9%)

n(%), SD:標準偏差 ITT解析対象集団

*:既知の血栓性素因:アンチトロンビンⅢ, プロテインS 又はプロテインC の欠乏, 血液凝固第Ⅴ因子(FV)又はプロトロンビン遺伝子突然変異, あるいは抗リン脂質抗体陽性

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

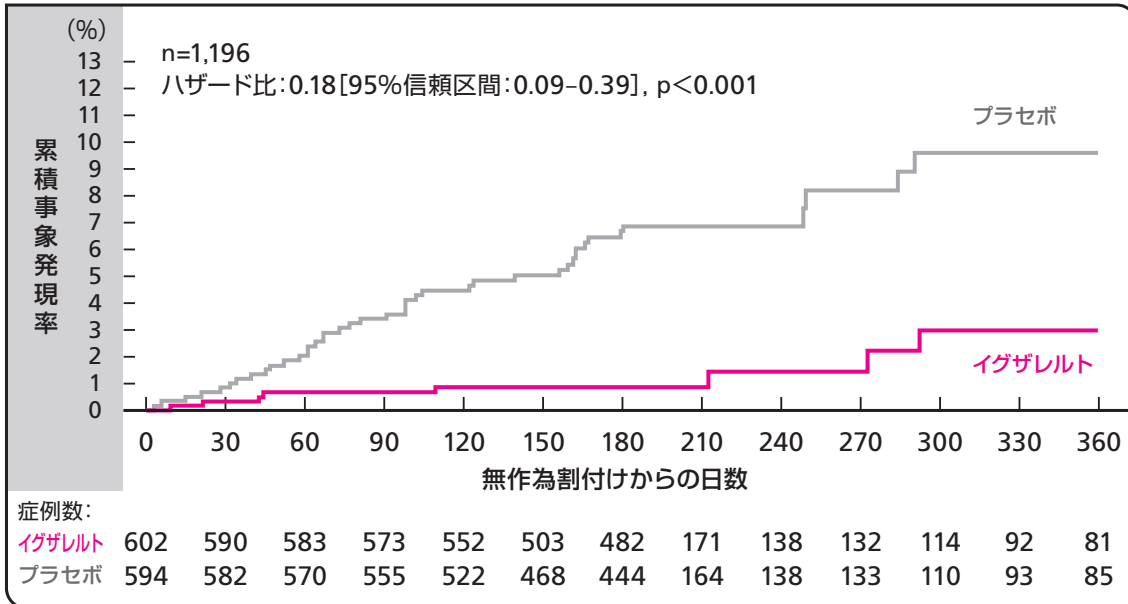
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

■ 有効性

有効性主要評価項目: 症候性VTEの再発 [検証的な解析結果]

症候性VTEの再発の発現率は、イグザレルト群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)の再発抑制に対する有効性について、イグザレルト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], $p < 0.001$)。

症候性VTEの再発の累積発現率



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

重大な出血の発現率は、イグザレルト群0.7%、プラセボ群0.0%であった。イグザレルト群で認められた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 (%)	
	イグザレルト (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	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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト群及びプラセボ群でそれぞれ335例(56.0%)及び325例(55.1%)に発現した。重篤な有害事象は、イグザレルト群及びプラセボ群でそれぞれ52例及び46例に発現した。主要な事象の内訳は、不安定狭心症がそれぞれ3例及び0例、心房細動が3例及び3例、慢性閉塞性肺疾患が3例及び0例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及びプラセボ群でそれぞれ39例及び20例に発現した。主要な事象の内訳は、心房細動がそれぞれ3例及び1例、血尿が3例及び0例、AST増加が2例及び1例等であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及びプラセボ群でそれぞれ1例及び2例に認められた。イグザレルト群における1例の死亡原因は、PEの可能性を否定できない突然死、プラセボ群は、PE、悪性腫瘍が各1例であった。

有害事象発現率

	発現例数 (発現率*)	
	イグザレルト (n=598)	プラセボ (n=590)
すべての有害事象	335 (56.0%)	325 (55.1%)
重篤な有害事象	52 (8.7%)	46 (7.8%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	39 (6.5%)	20 (3.4%)
有害事象の内訳		
鼻咽喉炎	31 (5.2%)	30 (5.1%)
四肢痛	29 (4.8%)	35 (5.9%)
鼻出血	24 (4.0%)	11 (1.9%)
背部痛	22 (3.7%)	7 (1.2%)
関節痛	20 (3.3%)	21 (3.6%)
挫傷	19 (3.2%)	16 (2.7%)
頭痛	18 (3.0%)	15 (2.5%)
咳嗽	16 (2.7%)	21 (3.6%)
胸痛	16 (2.7%)	15 (2.5%)
末梢性浮腫	13 (2.2%)	17 (2.9%)
血尿	13 (2.2%)	2 (0.3%)
気管支炎	11 (1.8%)	17 (2.9%)
インフルエンザ	11 (1.8%)	12 (2.0%)
創傷出血	11 (1.8%)	7 (1.2%)
歯肉出血	11 (1.8%)	2 (0.3%)

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)

*:発現率は、発現例数/症例数

イグザレルト群で発現頻度が高かった上位15事象について抜粋

MedDRA version 12.0

IV. 臨床成績【成人】

本剤は、国内及び国外で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

4) 国内第III相試験

海外と比べ、日本ではワルファリンのPT-INR目標域が低く設定(1.5-2.5)されていることや薬物動態シミュレーションにおける白人と日本人との曝露量の比較結果から、日本の医療環境を反映した国内第III相試験を実施し、日本人に対するイグザレトの有効性及び安全性を検討した。

① J-EINSTEIN PE及びDVTの統合解析^{24~26)}

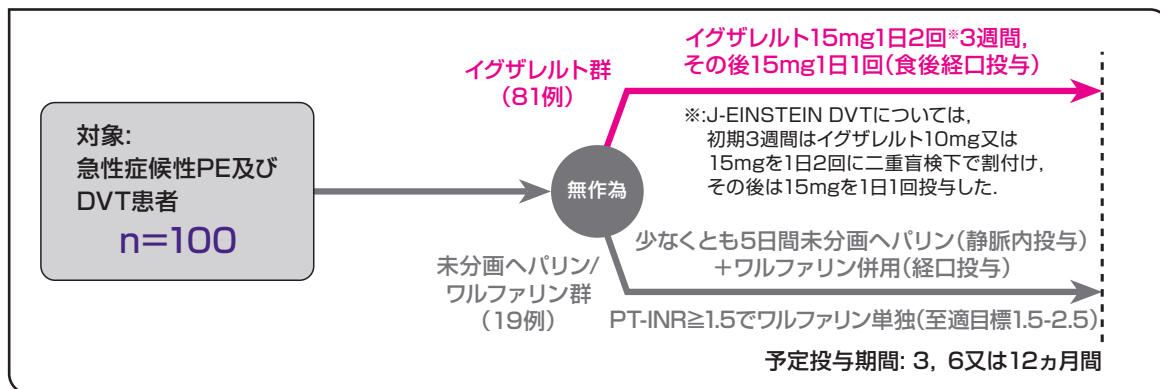
24)承認時評価資料: Yamada N et al.: Thromb J 2015; 13: 2.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

25)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国内第III相試験]

26)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第III相試験]

■ 試験の概要



試験名	J-EINSTEIN PE	J-EINSTEIN DVT
試験目的	日本人の急性症候性PE及びDVT患者におけるイグザレト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	
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, 非盲検(J-EINSTEIN DVTの投与開始3週間はイグザレト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	
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <p>主要評価項目: 症候性VTEの再発(症候性DVT又は症候性PE(非致死性及び致死性)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))</p> <p>副次評価項目: 治療薬投与開始21日後の血栓退縮効果*/治療薬予定投与終了時の無症候性の血栓像の悪化/治療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</p> <p>*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²⁷⁻²⁹⁾。</p> <p>【安全性評価項目】</p> <p>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</p>	
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, イベント発現率の点推定値と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。	
判定基準	<p>有効性及び安全性主要評価項目の判定については, EINSTEIN PE/DVTと同様とした。血栓退縮効果は, ベースラインと3週間後及び予定期間終了時点での圧迫超音波(CUS)及びスパイラルCT(sCT)結果から総合的に判定した。</p> <p>血栓の消失は「下肢及び肺のいずれにも血栓を認めない」, 改善は「下肢及び肺における血栓の消失又はベースラインと比較して明らかな血栓の縮小」, 不変は「悪化, 改善のいずれでもない状態」, 悪化は「下肢及び肺における血栓形成又は明らかな血栓の拡大」とした。</p> <p>重大な出血(ISTH基準)は, 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血, 2単位以上の輸血(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, 死因となった出血とした。</p> <p>重大ではないが臨床的に問題となる出血は, 「重大な出血」の定義を満たさないが, 医学的な介入, 規定外の来院又は電話による問診や治療薬の投与中止(中断)を必要とする, 痛みなどの不快な症状を伴う, あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。</p>	
対象	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	日本人の急性症候性DVT患者(症候性PEを伴わない)60例
方法	<ul style="list-style-type: none"> イグザレト群は, 初期3週間はイグザレト(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(活性化部分トロンボプラスチン時間(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プロトロンビン時間国際標準比(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, 無作為割付け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。 	
平均投与期間	イグザレト群 204.7日, 未分画ヘパリン/ワルファリン群 213.0日	イグザレト群 189.2日, 未分画ヘパリン/ワルファリン群 192.1日

■ 患者背景

	イゲザレルト		未分画ヘパリン /ワルファリン (n=19)
	10mg1日2回 /15mg1日1回 (n=23)	15mg1日2回 /15mg1日1回 (n=55)	
年齢(歳), 平均値±SD	65.0±9.9	68.8±12.2	63.4±18.3
男性	16(69.6%)	25(45.5%)	10(52.6%)
体重(kg), 平均値±SD	63.5±13.3	61.8±15.0	61.5±13.1
クレアチニンクリアランス			
< 30 mL/min	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
30 - 49 mL/min	0(0.0%)	9(16.4%)	0(0.0%)
50 - 79 mL/min	9(39.1%)	27(49.1%)	11(57.9%)
≥ 80 mL/min	14(60.9%)	19(34.5%)	8(42.1%)
PE, DVTの危険因子			
最近の手術又は外傷	6(26.1%)	11(20.0%)	2(10.5%)
活動性の制限	3(13.0%)	8(14.5%)	4(21.1%)
エストロゲン含有医薬品の使用	0(0.0%)	0(0.0%)	1(5.3%)
活動性悪性腫瘍	2(8.7%)	3(5.5%)	2(10.5%)
既知の血栓性素因*	2(8.7%)	1(1.8%)	3(15.8%)
VTEの既往	0(0.0%)	8(14.5%)	1(5.3%)
特発性VTE	11(47.8%)	31(56.4%)	8(42.1%)
予定投与期間			
3ヵ月	4(17.4%)	10(18.2%)	4(21.1%)
6ヵ月	12(52.2%)	26(47.3%)	9(47.4%)
12ヵ月	7(30.4%)	19(34.5%)	6(31.6%)
無作為割付け前の 非経口抗凝固薬投与例	13(56.5%)	43(78.2%)	13(68.4%)

n(%), SD: 標準偏差 ITT解析対象集団

*: 既知の血栓性素因: アンチトロンビンⅢ, プロテインS又はプロテインC, 血液凝固第Ⅴ因子(FV)の欠損症, プロトロンビン遺伝子変異, あるいは抗リン脂質抗体陽性

4. 効能又は効果(抜粋)

○ 静脈血栓性症(深部静脈血栓症及び肺血栓性症)の治療及び再発抑制

6. 用法及び用量(抜粋)

(静脈血栓性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性症発症後の初期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。

■ 有効性

有効性主要評価項目：症候性VTEの再発

症候性VTEの再発の発現は、予定投与期間終了までにイグザレルト15/15群で1例(1.8%)に認められ、イグザレルト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。

	事象発現例数 (%)		
	イグザレルト		未分画ヘパリン /ワルファリン (n=19)
	10mg1日2回 /15mg1日1回 (n=23)	15mg1日2回 /15mg1日1回 (n=55)	
症候性VTEの再発	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)

ITT解析対象集団/予定投与期間(3, 6又は12ヵ月間)

有効性副次評価項目：血栓退縮効果

治療薬投与開始21日後の画像検査において、血栓消失が認められた症例は、イグザレルト10/15群で17.4%、イグザレルト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、イグザレルト10/15群で50.0%、イグザレルト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。

	症例数 (%)		
	イグザレルト		未分画ヘパリン /ワルファリン
	10mg1日2回 /15mg1日1回	15mg1日2回 /15mg1日1回	
治療薬投与開始21日後	(n=23)	(n=52)	(n=19)
改善(血栓消失含む)	18(78.3)	45(86.5)	17(89.5)
血栓消失	4(17.4)	16(30.8)	3(15.8)
変化なし	4(17.4)	5(9.6)	2(10.5)
悪化	1(4.3)	2(3.8)	0(0.0)
予定投与期間終了時	(n=20)	(n=51)	(n=19)
改善(血栓消失含む)	20(100.0)	48(94.1)	17(89.5)
血栓消失	10(50.0)	34(66.7)	6(31.6)
変化なし	0(0.0)	2(3.9)	1(5.3)
悪化	0(0.0)	1(2.0)	1(5.3)

ITT解析対象集団/予定投与期間(3, 6又は12ヵ月)

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

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、イグザレルト10/15群で13.6%、15/15群で5.5%、未分画ヘパリン/ワルファリン群で5.3%であった。

安全性主要評価項目の詳細

	事象発現例数 (%)		
	イグザレルト		未分画ヘパリン /ワルファリン (n=19)
	10mg1日2回 /15mg1日1回 (n=22)	15mg1日2回 /15mg1日1回 (n=55)	
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)	1(5.3)
重大な出血	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)	1(5.3)
上部消化管出血	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
下部消化管出血	1(4.5)	1(1.8)	0(0.0)
肉眼的血尿	0(0.0)	1(1.8)	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)	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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ18例(81.8%)、48例(87.3%)及び17例(89.5%)に発現した。重篤な有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ3例、6例及び1例に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト10/15群で間質性肺疾患が1例等、イグザレルト15/15群で蜂巣炎が2例等、未分画ヘパリン/ワルファリン群で胃腸炎が1例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ5例、5例及び1例に発現した。事象の内訳は、イグザレルト10/15群で血便排泄、肝機能検査異常、腫瘍出血、慢性腎不全、間質性肺疾患が各1例、イグザレルト15/15群で肝機能異常が2例、心不全、末梢性浮腫、肺炎、薬疹が各1例、未分画ヘパリン/ワルファリン群でaPTTの延長、消化管間質性腫瘍が各1例であった。全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト群全体及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ3例及び0例に認められた。イグザレルト群全体における3例の死亡原因は、肺水腫、出血性ショック及び心不全が各1例であった。

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に
関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱上の
注意／包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

有害事象発現率

	発現例数（発現率*）		
	イグザレルト		未分画ヘパリン /フルファリン (n=19)
	10mg1日2回 /15mg1日1回 (n=22)	15mg1日2回 /15mg1日1回 (n=55)	
すべての有害事象	18(81.8%)	48(87.3%)	17(89.5%)
重篤な有害事象	3(13.6%)	6(10.9%)	1(5.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5(22.7%)	5(9.1%)	1(5.3%)
有害事象の内訳			
鼻咽喉頭炎	2(9.1%)	14(25.5%)	3(15.8%)
皮下出血	3(13.6%)	8(14.5%)	5(26.3%)
鼻出血	3(13.6%)	4(7.3%)	1(5.3%)
下痢	1(4.5%)	3(5.5%)	2(10.5%)
接触性皮膚炎	2(9.1%)	2(3.6%)	2(10.5%)
歯肉出血	2(9.1%)	2(3.6%)	1(5.3%)
悪心	2(9.1%)	2(3.6%)	1(5.3%)
掻痒症	0(0.0%)	4(7.3%)	1(5.3%)
血便排泄	1(4.5%)	3(5.5%)	0(0.0%)
嘔吐	1(4.5%)	3(5.5%)	0(0.0%)
便秘	1(4.5%)	2(3.6%)	2(10.5%)
貧血	1(4.5%)	2(3.6%)	1(5.3%)
結膜炎	0(0.0%)	3(5.5%)	1(5.3%)
腹部不快感	2(9.1%)	1(1.8%)	1(5.3%)
創傷出血	1(4.5%)	2(3.6%)	1(5.3%)
背部痛	1(4.5%)	2(3.6%)	1(5.3%)
浮動性めまい	0(0.0%)	3(5.5%)	1(5.3%)
湿疹	0(0.0%)	3(5.5%)	1(5.3%)
肝機能異常	1(4.5%)	2(3.6%)	0(0.0%)
肝機能検査異常	1(4.5%)	2(3.6%)	0(0.0%)
食欲減退	1(4.5%)	2(3.6%)	0(0.0%)
頭痛	0(0.0%)	3(5.5%)	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)

*:発現率は、発現例数/症例数

イグザレルト全用量群で発現頻度が高かった上位22事象について抜粋

MedDRA version 16.1

② J-EINSTEIN PE²⁵⁾

25)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験]

■ 有効性

有効性主要評価項目: 症候性VTEの再発

	事象発現例数 (%)	
	イグザレルト(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(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)の詳細

	事象発現例数 (%)	
	イグザレルト(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(0.0)
重大な出血	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(3.3)	0(0.0)
採血部位及び注射部位以外の皮膚・皮下出血	1(3.3)	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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ27例(90.0%)及び7例(100.0%)に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群では鼻咽頭炎8例(26.7%)、皮下出血4例(13.3%)、下痢、嘔吐、鼻出血、湿疹が各3例(10.0%)等、未分画ヘパリン/ワルファリン群では皮下出血4例(57.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例(42.9%)、下痢、胃腸炎、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2例(28.6%)等であった。

重篤な有害事象は、イグザレルト群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ4例及び0例に発現した。イグザレルト群では蜂巣炎が2例、心不全、肺炎、下咽頭癌が各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ5例及び0例に発現した。イグザレルト群では肝機能異常が2例、心不全、末梢性浮腫、肺炎、薬疹が各1例であった。

死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ2例及び0例に発現した。イグザレルト群における2例の死亡原因は出血性ショック、心不全であった。

③ J-EINSTEIN DVT²⁶⁾

26)承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験]

■ 有効性

有効性主要評価項目: 症候性VTEの再発

	事象発現例数 (%)		
	イグザレルト		未分画ヘパリン /ワルファリン (n=12)
	10mg1日2回 /15mg1日1回(n=23)	15mg1日2回 /15mg1日1回(n=25)	
症候性VTEの再発	0(0.0)	1(4.0)	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)の詳細

	事象発現例数 (%)		
	イグザレルト		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)	
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)	1(8.3)
重大な出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3(13.6)	2(8.0)	1(8.3)
上部消化管出血	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
下部消化管出血	1(4.5)	1(4.0)	0(0.0)
肉眼的血尿	0(0.0)	1(4.0)	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)	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)

有害事象

すべての有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ18例(81.8%)、21例(84.0%)及び10例(83.3%)に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト10/15群では鼻出血3例(13.6%)、皮下出血3例(13.6%)、腹部不快感、歯肉出血、悪心、鼻咽頭炎、褥瘡性潰瘍、接触性皮膚炎が各2例(9.1%)等、イグザレルト15/15群では鼻咽頭炎6例(24.0%)、皮下出血4例(16.0%)、貧血、血便排泄、背部痛、関節腫脹、そう痒症が各2例(8.0%)等、未分画ヘパリン/ワルファリン群では不眠症3例(25.0%)、便秘2例(16.7%)、接触性皮膚炎2例(16.7%)等であった。

重篤な有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ3例、2例及び1例に発現した。イグザレルト10/15群ではリンパ管炎、リンパ節転移、腎癌、間質性肺疾患、イグザレルト15/15群では亜イレウス、食欲減退、未分画ヘパリン/ワルファリン群で胃腸炎が各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ5例、0例及び1例に発現した。イグザレルト10/15群では血便排泄、肝機能検査異常、腫瘍出血、慢性腎不全、間質性肺疾患、未分画ヘパリン/ワルファリン群でaPTTの延長、消化管間質性腫瘍が各1例であった。

死亡に至った有害事象は、イグザレルト10/15群、15/15群及び未分画ヘパリン/ワルファリン群でそれぞれ0例、1例及び0例に発現した。イグザレルト15/15群における1例の死亡原因は肺水腫であった。

5) 副作用発現状況(承認時)

① 国内第Ⅲ相試験(J-EINSTEIN PE及びDVT)³⁰⁾

国内第Ⅲ相試験において、本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された深部静脈血栓症(DVT)患者22例中8例(36.4%)及び25例中7例(28.0%),並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された肺塞栓症(PE)患者30例中15例(50.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。合計77例中30例(39.0%)に認められた副作用で主なものは皮下出血8例(10.4%),鼻出血6例(7.8%),血便排泄4例(5.2%)等であった。(効能追加承認時)

安全性解析対象症例数	77
副作用等の発現症例数	30
副作用等の発現率	39.0%

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
口渴	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

承認時評価資料

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

IV. 臨床成績【成人】

② 国外第Ⅲ相試験(EINSTEIN-PE及びDVT)³¹⁾

国外第Ⅲ相試験において、本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1,718例及びPE患者2,412例に副作用(臨床検査値異常を含む)がそれぞれ401例(23.3%)及び776例(32.2%)に認められた。合計4,130例中1,177例(28.5%)に認められた副作用で主なものは、鼻出血240例(5.8%)、月経過多101例(2.4%)、挫傷81例(2.0%)、歯肉出血77例(1.9%)、血尿76例(1.8%)、咯血75例(1.8%)、直腸出血66例(1.6%)、血腫60例(1.5%)、頭痛56例(1.4%)、腔出血44例(1.1%)等であった。(効能追加承認時)

安全性解析対象症例数	4,130
副作用等の発現症例数	1,177
副作用等の発現率	28.50%

副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	46	1.11
貧血	29	0.70
慢性疾患の貧血	1	0.02
出血性貧血	1	0.02
出血性素因	2	0.05
ヘパリン起因性血小板減少症	1	0.02
鉄欠乏性貧血	5	0.12
小球性貧血	2	0.05
正色素性正球性貧血	1	0.02
赤血球増加症	1	0.02
特発性血腫	1	0.02
血小板減少症	3	0.07
心臓障害	21	0.51
不安定狭心症	2	0.05
急性心不全	1	0.02
うっ血性心不全	1	0.02
うっ血性心筋症	1	0.02
冠動脈疾患	1	0.02
チアノーゼ	1	0.02
拡張機能障害	1	0.02
動悸	7	0.17
右室不全	1	0.02
頻脈	8	0.19
三尖弁閉鎖不全症	1	0.02
耳及び迷路障害	11	0.27
感音性難聴	1	0.02
耳出血	3	0.07
耳痛	1	0.02
聴覚障害	1	0.02
耳鳴	2	0.05
回転性めまい	4	0.10
内分泌障害	2	0.05
アシノン病	1	0.02
副腎出血	1	0.02
甲状腺機能亢進症	1	0.02
眼障害	49	1.19
結膜出血	29	0.70
眼乾燥	2	0.05
眼出血	9	0.22
眼瞼浮腫	1	0.02
眼瞼皮膚乾燥	1	0.02
前房出血	1	0.02
眼充血	1	0.02
網膜滲出物	1	0.02

副作用の種類	例数	%
強膜出血	1	0.02
強膜充血	2	0.05
霧視	1	0.02
視力低下	1	0.02
硝子体剥離	1	0.02
胃腸障害	329	7.97
腹部不快感	8	0.19
腹部膨満	2	0.05
腹痛	7	0.17
下腹部痛	1	0.02
上腹部痛	7	0.17
肛門出血	2	0.05
潰瘍性大腸炎	1	0.02
便秘	5	0.12
下痢	20	0.48
血性下痢	1	0.02
口内乾燥	4	0.10
十二指腸潰瘍	1	0.02
消化不良	13	0.31
心窩部不快感	1	0.02
糞塊	1	0.02
鼓腸	2	0.05
出血性胃潰瘍	1	0.02
胃炎	2	0.05
出血性胃炎	1	0.02
胃腸障害	2	0.05
胃腸出血	12	0.29
胃食道逆流性疾患	6	0.15
歯肉出血	77	1.86
歯肉炎	1	0.02
吐血	10	0.24
血便排泄	11	0.27
痔出血	22	0.53
痔核	2	0.05
口の感覚鈍麻	2	0.05
腸出血	3	0.07
過敏性腸症候群	1	0.02
口唇乾燥	1	0.02
口唇出血	2	0.05
下部消化管出血	8	0.19
メラナ	12	0.29
口腔内出血	10	0.24
悪心	28	0.68
食道潰瘍	1	0.02
口腔内痛	1	0.02
口の錯感覚	1	0.02
門脈圧亢進性胃障害	1	0.02
直腸出血	66	1.60
舌障害	1	0.02

承認時評価資料

6. 用法及び用量(抜粋) (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パンとして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。

開発の経緯

特

微

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

副作用の種類	例数	%
舌出血	3	0.07
変色歯	1	0.02
上部消化管出血	2	0.05
食道静脈瘤	1	0.02
嘔吐	8	0.19
一般・全身障害及び投与部位の状態	63	1.53
無力症	1	0.02
カテーテル留置部位出血	2	0.05
胸痛	8	0.19
悪寒	2	0.05
死亡	1	0.02
顔面痛	1	0.02
疲労	18	0.44
冷感	2	0.05
熱感	1	0.02
体温変動感	1	0.02
出血性嚢胞	1	0.02
インフルエンザ様疾患	1	0.02
注射部位血腫	4	0.10
倦怠感	5	0.12
浮腫	4	0.10
末梢性浮腫	8	0.19
発熱	1	0.02
突然死	2	0.05
口渇	1	0.02
血管穿刺部位血腫	1	0.02
血管穿刺部位出血	5	0.12
肝胆系障害	13	0.31
硬化性胆管炎	1	0.02
胆嚢炎	1	0.02
胆汁うっ滞	1	0.02
肝細胞融解性肝炎	2	0.05
肝機能異常	5	0.12
急性肝炎	2	0.05
慢性活動性肝炎	1	0.02
免疫系障害	1	0.02
過敏症	1	0.02
感染症及び寄生虫症	20	0.48
気管支炎	2	0.05
毛包炎	1	0.02
皮膚真菌感染	1	0.02
胃腸炎	1	0.02
インフルエンザ	1	0.02
腎感染	1	0.02
限局性感染	1	0.02
鼻咽頭炎	6	0.15
口腔真菌感染	1	0.02
膿疱性皮疹	1	0.02
副鼻腔炎	2	0.05
皮膚感染	1	0.02
歯感染	1	0.02
尿路感染	1	0.02
細菌性創感染	1	0.02
傷害、中毒及び処置合併症	161	3.90
外傷性脳出血	1	0.02
挫傷	81	1.96
擦過傷	1	0.02
母乳保育時の曝露	1	0.02
移植部位出血	1	0.02
外傷性血尿	1	0.02
頭部損傷	1	0.02
切開部位出血	1	0.02
裂傷	1	0.02
術中出血	1	0.02
過量投与	1	0.02
眼窩周囲血腫	1	0.02

副作用の種類	例数	%
処置後血尿	2	0.05
処置後出血	11	0.27
骨格損傷	2	0.05
皮下血腫	31	0.75
硬膜下血腫	1	0.02
各種物質毒性	1	0.02
外傷性血腫	6	0.15
外傷性出血	7	0.17
創傷出血	21	0.51
臨床検査	103	2.49
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	0.10
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37	0.90
抗リン脂質抗体陽性	1	0.02
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	0.41
抱合ビリルビン増加	4	0.10
血中アルブミン増加	1	0.02
血中アルカリホスファターゼ増加	6	0.15
血中アミラーゼ増加	2	0.05
血中ビリルビン増加	7	0.17
血圧上昇	1	0.02
血中トロンボプラスチン減少	1	0.02
尿中血陽性	1	0.02
C-反応性蛋白増加	1	0.02
凝固第V因子量減少	1	0.02
凝固第VII因子量減少	1	0.02
凝固第X因子量減少	2	0.05
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.10
ヘモグロビン減少	3	0.07
心拍数不整	1	0.02
肝酵素上昇	7	0.17
INR増加	4	0.10
肝機能検査異常	17	0.41
便潜血陽性	5	0.12
血小板数増加	1	0.02
総蛋白増加	1	0.02
プロトロンビン量減少	1	0.02
プロトロンビン時間比減少	1	0.02
プロトロンビン時間短縮	1	0.02
トランスアミンナーゼ上昇	5	0.12
肝超音波検査異常	1	0.02
体重減少	2	0.05
体重増加	2	0.05
代謝及び栄養障害	16	0.39
食欲減退	7	0.17
痛風	2	0.05
高尿酸血症	1	0.02
鉄欠乏	2	0.05
テタニー	1	0.02
ビタミンB ₁₂ 欠乏	1	0.02
ビタミンD欠乏	1	0.02
体重減少不良	1	0.02
筋骨格系及び結合組織障害	36	0.87
関節痛	7	0.17
関節炎	1	0.02
出血性関節症	4	0.10
筋肉内出血	1	0.02
筋痙攣	7	0.17
筋攣縮	1	0.02
筋骨格痛	2	0.05
筋肉痛	5	0.12
変形性関節症	1	0.02
四肢痛	12	0.29
神経系障害	97	2.35
味覚消失	1	0.02
灼熱感	1	0.02
小脳出血	1	0.02

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に
関する
化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【成人】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

副作用の種類	例数	%
脳出血	1	0.02
脳血管発作	1	0.02
不器用	1	0.02
痙攣	1	0.02
注意力障害	1	0.02
浮動性めまい	14	0.34
異常感覚	2	0.05
味覚異常	3	0.07
頭蓋内出血	1	0.02
頭痛	56	1.36
肝性脳症	1	0.02
知覚過敏	1	0.02
感覚鈍麻	2	0.05
嗜眠	2	0.05
片頭痛	3	0.07
錯感覚	8	0.19
下肢静止不能症候群	2	0.05
坐骨神経痛	1	0.02
感覚障害	1	0.02
傾眠	1	0.02
失神	2	0.05
振戦	3	0.07
精神障害	11	0.27
感情障害	1	0.02
不安	2	0.05
錯乱状態	1	0.02
うつ病	2	0.05
不眠症	4	0.10
神経過敏	1	0.02
腎及び尿路障害	80	1.94
排尿困難	1	0.02
血尿	76	1.84
頻尿	2	0.05
腎出血	1	0.02
尿閉	1	0.02
生殖系及び乳房障害	173	4.19
乳房血腫	1	0.02
性交出血	2	0.05
機能障害性子宮出血	2	0.05
月経困難症	3	0.07
勃起不全	2	0.05
女性化乳房	2	0.05
機能性子宮出血	1	0.02
月経過多	101	2.45
月経障害	2	0.05
不規則月経	1	0.02
不正子宮出血	18	0.44
希発月経	1	0.02
陰嚢血腫	1	0.02
膣出血	44	1.07
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	330	7.99
喘息	1	0.02
気管支刺激	1	0.02
慢性閉塞性肺疾患	1	0.02
咳嗽	9	0.22
呼吸困難	6	0.15
労作性呼吸困難	5	0.12
鼻出血	240	5.81
喀血	75	1.82
血胸	2	0.05
湿性咳嗽	3	0.07

MedDRA version 14.1

副作用の種類	例数	%
肺塞栓症	1	0.02
肺出血	1	0.02
肺梗塞	1	0.02
肺静脈血栓症	1	0.02
呼吸不全	2	0.05
鼻漏	1	0.02
咽喉刺激感	1	0.02
皮膚及び皮下組織障害	155	3.75
ざ瘡	3	0.07
脱毛症	15	0.36
血管浮腫	1	0.02
水疱	1	0.02
血性水疱	1	0.02
皮膚血管炎	1	0.02
アレルギー性皮膚炎	5	0.12
薬疹	1	0.02
皮膚乾燥	6	0.15
斑状出血	13	0.31
湿疹	2	0.05
紅斑	4	0.10
皮下出血	2	0.05
毛質異常	2	0.05
多汗症	6	0.15
過角化	1	0.02
内出血発生の増加傾向	4	0.10
爪床出血	2	0.05
寝汗	6	0.15
爪軟化症	1	0.02
点状出血	4	0.10
アレルギー性光線過敏性反応	1	0.02
癢痒症	30	0.73
乾癬	2	0.05
紫斑	2	0.05
発疹	40	0.97
紅斑性皮疹	1	0.02
全身性皮疹	2	0.05
麻疹様発疹	1	0.02
丘疹性皮疹	2	0.05
皮膚障害	1	0.02
皮膚剥脱	1	0.02
皮膚出血	11	0.27
皮膚潰瘍	1	0.02
皮膚熱感	1	0.02
くも状母斑	1	0.02
蕁麻疹	2	0.05
社会環境	1	0.02
パートナーの自然流産	1	0.02
血管障害	82	1.99
循環虚脱	1	0.02
側副血行	1	0.02
血腫	60	1.45
ほてり	3	0.07
高血圧	7	0.17
低血圧	1	0.02
腹腔内出血	1	0.02
末梢冷感	3	0.07
血栓後症候群	1	0.02
静脈瘤	1	0.02
血管収縮	1	0.02
血管拡張	1	0.02
四肢静脈血栓症	1	0.02

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

本剤は、国外及び国際共同で実施された第I～III相試験成績を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

3. 小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験

1) 国際共同第III相試験

EINSTEIN-Jr Phase III^{32~34)}

32)承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[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]

33)承認時評価資料:Lensing AWA et al.: Thromb J 2018; 16: 34.

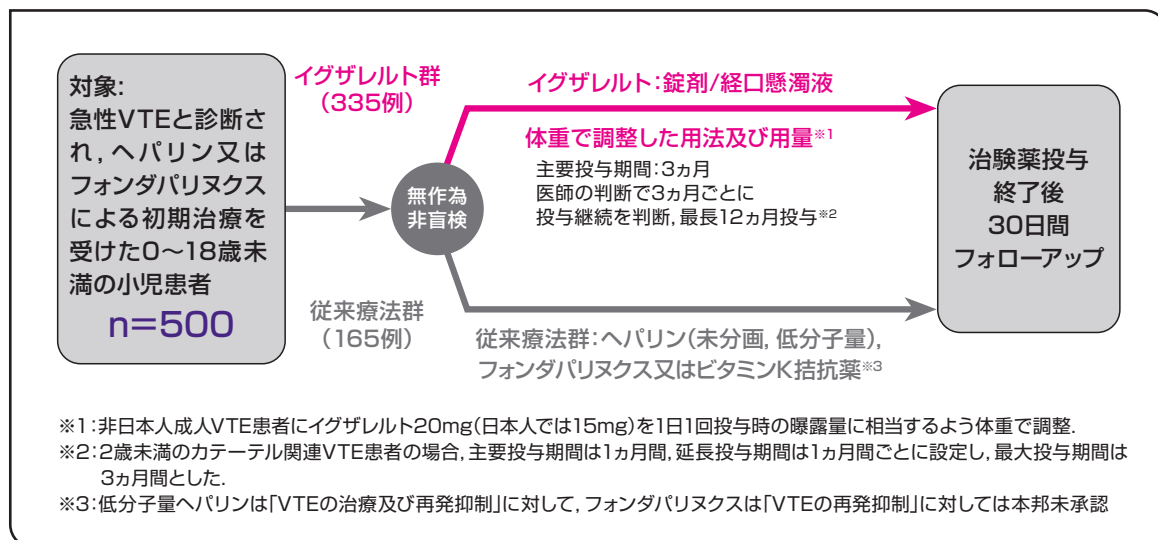
COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員及びバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

34)承認時評価資料:Male C et al.: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27.

COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員及びバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

小児急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者を対象に、体重で調整した用法及び用量によるイグザレルトの有効性及び安全性を従来療法と比較検討した。

■ 試験の概要



6. 用法及び用量(抜粋)

【イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠】

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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。

【イグザレルトドライシロップ小児用】

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児にはリバーロキサバンとして0.8～3.0mg(詳細は7頁を参照)を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児には5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

〈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。

- ・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

試験名	EINSTEIN-Jr Phase III
試験目的	小児急性VTE患者におけるイグザレルトの有効性及び安全性を従来療法と比較検討すること
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
評価項目	<p>【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</p> <p>【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</p> <p>【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</p>
解析計画	<p>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。</p> <p>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を投与群ごとに集計した。ま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について, 発現割合を算出した。また, 各評価項目について, 年齢, 体重, 剤形別に評価した。</p>
判定基準	<p>すべての評価項目及び画像検査結果は中央独立判定委員会(CIAC)が盲検下で評価した。</p> <p>重大な出血 (ISTH基準) は, 2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血, 2単位以上の輸血 (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, 死因となった出血とした。</p> <p>重大ではないが臨床的に問題となる出血は, 重大な出血の定義を満たさないが, 医学的な介入, 予定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止 (中断) を必要とする, 痛みなどの不快な症状を伴う, あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血事象と定義した。</p>
対象	<p>小児急性VTE患者 (18歳未満) 500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パーセント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eGFR 30mL/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)</p>
方法	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日間以内にイグザレルト又は従来療法に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イグザレルト又は従来療法のいずれかを投与した。
平均投与期間	<p>主要投与期間の平均値 (中央値)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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 イグザレルト群: 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 イグザレルト群: 29.8日 (32.0日), 従来療法群: 29.5日 (29.0日) <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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 イグザレルト群: 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 イグザレルト群: 60.9日 (58.0日), 従来療法群: 62.7日 (63.0日)

本試験は, 対照群に対するイグザレルトの優越性や非劣性を意図した検証試験ではない。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【小児】

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意／包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は住所

体重で調整*したイグザレルトの用法及び用量

体重(kg)		剤形	1回投与量			1日投与量
最小	最大		1日1回投与	1日2回投与	1日3回投与	
2.6	<3	ドライシロップ	—	—	0.8mg	2.4mg
3	<4	ドライシロップ	—	—	0.9mg	2.7mg
4	<5	ドライシロップ	—	—	1.4mg	4.2mg
5	<6	ドライシロップ	—	—	1.6mg	4.8mg
6	<7	ドライシロップ	—	—	1.6mg	4.8mg
7	<8	ドライシロップ	—	—	1.8mg	5.4mg
8	<9	ドライシロップ	—	—	2.4mg	7.2mg
9	<10	ドライシロップ	—	—	2.8mg	8.4mg
10	<12	ドライシロップ	—	—	3.0mg	9.0mg
12	<20	ドライシロップ	—	5mg	—	10mg
20	<30	錠剤**又はドライシロップ	—	5mg	—	10mg
30	<50	錠剤又はドライシロップ	15mg	—	—	15mg
≥50		錠剤又はドライシロップ	20mg (日本人は15mg)	—	—	20mg (日本人は15mg)

*:小児の薬物動態モデル及び第I及びII相試験の結果に基づき、成人VTE患者に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設定

** : イグザレルト錠5mgは本邦未承認

注:試験中に被験者の体重が変動した場合、用法及び用量を調整する

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

【イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠】

《静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制》

7.3 体重30kg未満の小児等に投与する場合は、リバーロキサンドライシロップを使用すること。(イグザレルト錠・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠)

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。(イグザレルト錠)

患者背景

	イグザレルト (n=335)	従来療法 (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±SD	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±SD[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%)	85 (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%)
大手術又は外傷	78 (23.3%)	42 (25.5%)
エストロゲン又はプロゲステンの使用	53 (15.8%)	24 (14.5%)

n (%), SD: 標準偏差 有効性解析対象集団

IV. 臨床成績【小児】

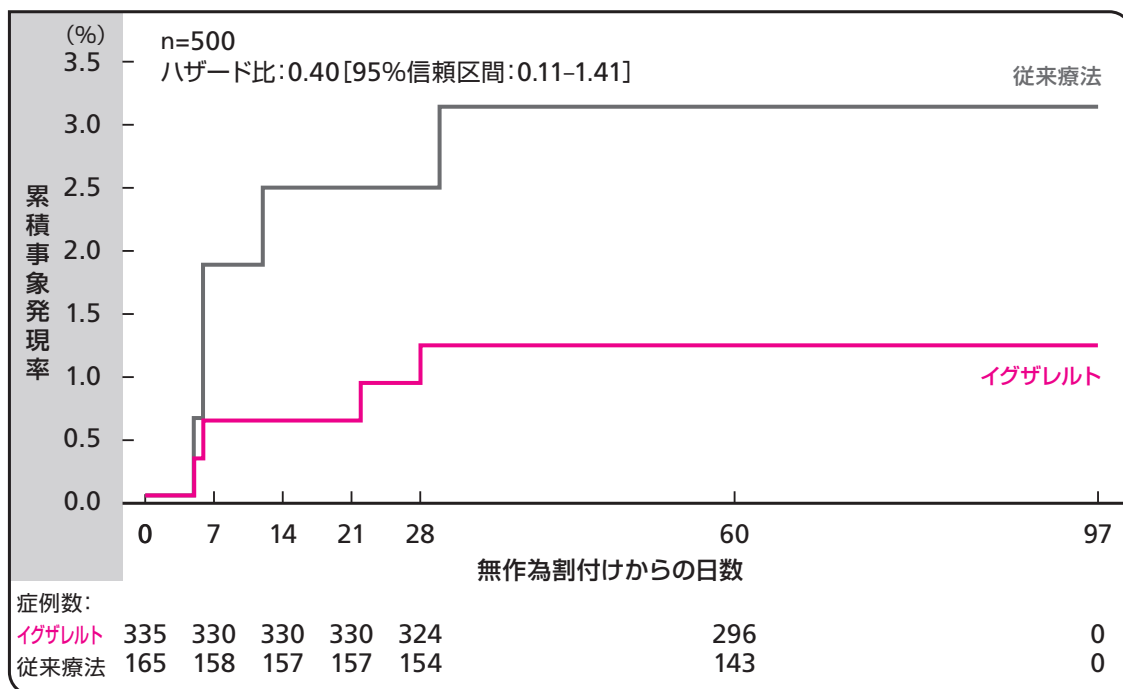
■ 有効性

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、イグザレルト群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、イグザレルト群1.5%、従来療法群3.6%であった(ハザード比0.41[95%信頼区間:0.12-1.36])。

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、イグザレルト群1.2%、従来療法群4.2%であった。画像検査上の無症候性の血栓像の正常化の発現割合は、イグザレルト群38.2%、従来療法群26.1%であった。

症候性VTEの再発の累積発現率



有効性解析対象集団/主要投与期間

解析方法: インデックスイベント(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)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

有効性評価項目の詳細

	事象発現例数(%)		ハザード比(HR) 又は オッズ比(OR) [95%信頼区間]
	イグザレルト (n=335)	従来療法 (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 画像検査上の無症候性の 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]			
Net clinical benefit*	4(1.2)	7(4.2)	HR0.30[0.08-0.93]
画像検査上の無症候性の 血栓像の正常化**	128(38.2)	43(26.1)	OR1.70[1.11-2.58]
画像検査上の無症候性の 血栓像の悪化**	1(0.3)	1(0.6)	—

*：症候性VTEの再発又は重大な出血

**：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

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(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

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【小児】

■ 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、イグザレルト群3.0%、従来療法群1.9%であった。

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%、イグザレルト群では認められなかった。死亡の発現割合はイグザレルト群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(%)	
	イグザレルト (n=329)	従来療法 (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)
[その他の評価項目] 重大な出血	0(0.0)	2(1.2)
頭蓋内	0(0.0)	1(0.6)
胸部	0(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(0.0)
生殖器	1(0.3)	0(0.0)
注射部位	1(0.3)	0(0.0)
鼻	2(0.6)	1(0.6)
口腔	1(0.3)	0(0.0)
尿路	1(0.3)	0(0.0)
[その他の評価項目] 死亡	1(0.3)	0(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、イグザレルト群4例(生後0.6ヵ月～4.2歳, 2.7kg～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、イグザレルト群、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。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

有害事象

主要投与期間におけるすべての有害事象は、イグザレルト群及び従来療法群でそれぞれ83.3% (274/329例)及び75.3%(122/162例)に発現した。主要な事象の内訳は、イグザレルト群及び従来療法群で頭痛56例(17.0%)及び24例(14.8%)、鼻出血37例(11.2%)及び18例(11.1%)等であった。重篤な有害事象は、イグザレルト群及び従来療法群でそれぞれ71例及び32例に発現した。主要な事象の内訳はイグザレルト群では発熱性好中球減少症7例、嘔吐6例等、従来療法群で頭痛3例、発熱2例等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト群及び従来療法群でそれぞれ11例及び3例に発現した。主要な事象は、イグザレルト群で嘔吐2例、大腸出血1例、従来療法群で注射部位血腫、皮下血腫が各1例等であった。死亡に至った有害事象は、イグザレルト群及び従来療法群でそれぞれ1例及び0例に発現した。死亡原因は、粘液線維肉腫(がん進行による死亡)1例であった。

日本人集団において、主要投与期間におけるすべての有害事象はイグザレルト群及び従来療法群でそれぞれ75.0%(3/4例)及び100.0%(2/2例)に認められた。重篤な有害事象は従来療法群の1例(心房頻脈)に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はイグザレルト群の1例(嘔吐)に認められた。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【小児】

2) 副作用発現状況(承認時)

国際共同第Ⅲ相試験(EINSTEIN-Jr Phase Ⅲ)³²⁾

国際共同第Ⅲ相試験において、成人静脈血栓塞栓症(VTE)患者にイグザレルト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した用法及び用量で投与された小児急性VTE患者329例中90例(27.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血20例(6.1%)、月経過多20例(6.1%)等であった。(効能追加承認時)

安全性解析対象症例数	329
副作用等の発現症例数	90
副作用等の発現率	27.4%

副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	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
上部腹痛	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・全身障害及び投与部位の状態	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
感染症及び寄生虫症	1	0.3
口腔ヘルペス	1	0.3
傷害・中毒及び処置合併症	21	6.4
偶発的過量投与	1	0.3
偶発的過小量投与	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

副作用の種類	例数	%
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
代謝及び栄養障害	1	0.3
食欲減退	1	0.3
筋骨格系及び結合組織障害	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
腎及び尿路障害	3	0.9
血尿	1	0.3
膀胱出血	1	0.3
尿閉	1	0.3
生殖系及び乳房障害	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
陰道出血	2	0.6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	21	6.4
鼻出血	20	6.1
肺出血	1	0.3
皮膚及び皮下組織障害	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

承認時評価資料

MedDRA version 21.1

6. 用法及び用量(抜粋)

【イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠】

《静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制》

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。

【イグザレルトドライシロップ小児用】

《静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制》

通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児にはリバーロキサバンとして0.8~3.0mg(詳細は7頁を参照)を1回量とし、1日3回経口投与する。体重12kg以上30kg未満の小児には5mgを1日2回、体重30kg以上の小児には15mgを1日1回経口投与する。いずれも空腹時を避けて投与し、1日1回、2回及び3回投与においては、それぞれ約24時間、約12時間及び約8時間おきに投与する。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

4. 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

1) 国際共同第Ⅲ相試験

VOYAGER PAD:優越性試験^{35~37)}

35)承認時評価資料:バイエル薬品社内資料[症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験]

36)承認時評価資料:Capell WH et al.: Am Heart J 2018; 199: 83-91.

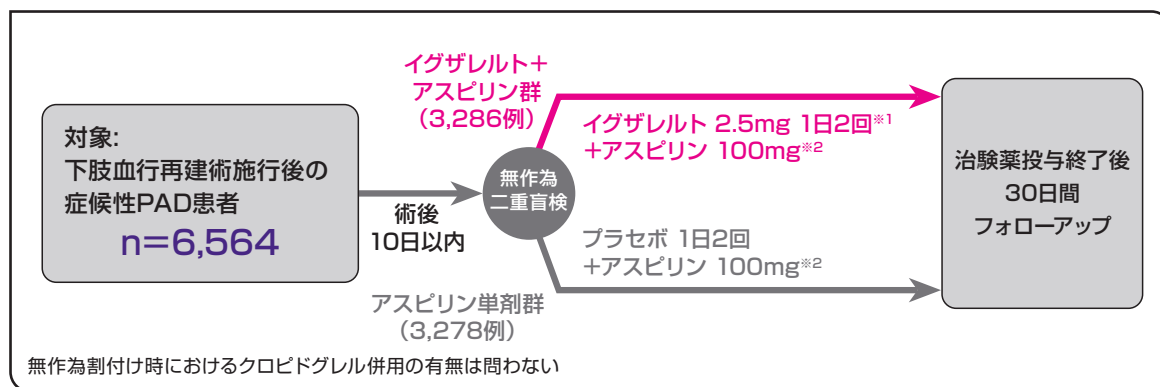
COI:本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員及びバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

37)承認時評価資料:Bonaca MP et al.: N Engl J Med 2020; 382:1994-2004.

COI:本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員及びバイエルより講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患(PAD)患者を対象に、イグザレルトとアスピリンを併用投与した際の有効性と安全性をアスピリン単剤投与と比較検討した。試験の主要な目的として、有効性におけるアスピリン単剤投与に対する優越性を検討した。

■ 試験の概要



※1:[イグザレルト錠2.5mg]〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

7.用法及び用量に関する注意「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。」

※2:アスピリン81mg又は100mgは、下肢血行再建術施行後のPAD患者における血栓・塞栓形成の抑制としては本邦未承認。本邦で承認された効能又は効果は、「狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制」「冠動脈バイパス術あるいは経皮経管冠動脈形成術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」及び「川崎病」。

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

血小板凝集抑制作用を有する薬剤:抗血小板剤(アスピリン等)

試験名	VOYAGER PAD
試験目的	下肢血行再建術施行後の症候性PAD患者における重大な血栓性血管イベントの抑制に関して、イグザレルトとアスピリンを併用投与した際のアスピリン単剤投与に対する優越性を検証すること
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
評価項目	<p>【有効性評価項目】 主要評価項目：重大な血栓性血管イベント（心筋梗塞，虚血性脳卒中，心血管死，急性下肢虚血，又は血管系の原因による大切断の複合）[検証的な解析項目] 副次評価項目：心筋梗塞，虚血性脳卒中，冠動脈性心疾患死，急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合／あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術施行／冠動脈又は末梢血管（いずれかの下肢）の血栓性イベントによる入院／心筋梗塞，虚血性脳卒中，全死亡，急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合／心筋梗塞，全脳卒中，心血管死，急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合／全死亡／静脈血栓性塞栓症 探索的評価項目：主要評価項目及び副次評価項目の各構成要素</p> <p>【安全性評価項目】 主要評価項目：大出血（TIMI分類） 副次評価項目：重大な出血（ISTH基準）／Bleeding Academic Research Consortium（BARC）分類のType 3b以上の出血事象 その他の評価項目：有害事象／バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍）</p>
解析計画	<p>有効性評価項目は、ITT解析対象集団/無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日（以降、ITT解析と略す）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、イグザレルトとアスピリンを併用投与（イグザレルト＋アスピリン群）した際のアスピリン単剤投与（アスピリン単剤群）に対する優越性[片側有意水準0.025，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Log-rank検定（固定効果：投与群）]を検証した。ハザード比の点推定値及び対応する信頼区間の算出には、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（共変量：投与群）を用いた。また、累積イベント発現率のKaplan-Meier推定量及び累積ハザード関数を算出し、投与群間のイベント発現時期及び各時点での治療効果の一貫性を評価した。副次評価項目は、主要評価項目においてイグザレルト＋アスピリン群の優越性が検証された場合に、上記の「有効性副次評価項目」に記載した順序で閉検定手順を実施した。閉検定で優越性が示されなかった場合、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。主要評価項目及び副次評価項目の各構成要素については探索的に評価し、主要評価項目と同様の解析を行い、優越性検証の対象とした評価項目以外の結果では、両側有意水準0.05とした。</p> <p>安全性評価項目は、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、主要及び副次評価項目とした出血事象は、有効性の主要評価項目と同様の解析を行った（両側有意水準0.05）。有害事象は、本剤の安全性プロファイルが既に構築されていることから、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対象を絞った収集を行った。また、有効性主要及び副次評価項目並びに安全性評価項目として評価した事象は、有害事象として収集しなかった。なお、日本人については、治験中の安全性情報の収集及び報告にかかわる国内の規制要件に従い収集した。事前に規定したサブグループ解析は、患者背景別（人種，日本人集団，年齢，性別，体重，eGFR，糖尿病，脂質異常症，喫煙，冠動脈疾患，高血圧，血行再建術のタイプ，クロピドグレルの併用），総虚血イベント数等で、主要評価項目と同様の解析を行った（両側有意水準0.05）。</p>
判定基準	<p>大出血（TIMI分類） 以下を1つ以上満たす出血とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●冠動脈バイパス術（CABG）との関連がない出血事象 <ul style="list-style-type: none"> - 致死的大出血（7日以内に死亡に至った直接の死因となった出血） - 頭蓋内出血（gradient-echo法による磁気共鳴画像法でのみ認められる10mm未満の微小出血を除く） - 5g/dL以上のヘモグロビン値の低下，ヘモグロビン値が得られていない場合は15%以上のヘマトクリット値の低下に関連する臨床的に明らかな出血の徴候 ●CABGと関連のある出血 <ul style="list-style-type: none"> - 致死的大出血（直接の死因となった出血） - 周術期頭蓋内出血 - 出血コントロールのための胸骨切開における切開部の縫合後の再手術 - 48時間以内に実施した5単位以上の全血又は赤血球の輸血 - 24時間以内の胸腔チューブの排出量が2L超 <p>重大な出血（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</p>

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意／包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は住所

IV. 臨床成績【成人】

試験名	VOYAGER PAD
対象	<p>下肢血行再建術施行後の症候性PAD患者6,564例 主な選択基準： 50歳以上／無作為割付け前10日以内に症候性PADに対して外腸骨動脈より遠位の末梢動脈に血行再建術が施行され、成功した患者／以下のすべてを有する中等度又は重度症候性下肢アテローム硬化性末梢動脈疾患の患者[臨床的所見：歩行機能制限、虚血性安静時疼痛又は虚血性潰瘍、解剖学的所見：インデックス肢の外腸骨動脈より遠位の末梢動脈疾患が画像にて確認できる(本試験組入れの根拠とする血行再建術前12ヵ月以内又は同血行再建術時)、いずれかの下肢における血行動態学的所見：血行再建術歴がない患者で、足関節上腕血圧比(ABI)が0.80以下又は足趾上腕血圧比(TBI)が0.60以下又は血行再建術歴がある患者で、ABIが0.85以下又はTBIが0.65以下(本試験組入れの根拠とする血行再建術前12ヵ月以内又は同血行再建術時)]</p> <p>主な除外基準： 透析又はeGFR15mL/min/1.73m²未満／頭蓋内出血、脳卒中、一過性脳虚血発作(TIA)の既往／血行再建術後に本試験と別の理由で抗凝固療法を必要とする患者／無症候性PAD、又は軽度跛行がみられるが、インデックス肢の機能制限がみられない状態のいずれかに対して血行再建術を受けるもの／無症候性又は軽度症候性のバイパスグラフト再狭窄又は標的病変再狭窄の治療のため、インデックス肢の血行再建術を受けるもの／本試験組入れの根拠とする血行再建術前2週間以内に急性下肢虚血が認められたもの／本試験組入れの根拠とする血行再建術前10日間以内にインデックス肢の血行再建術を受けたもの／本試験組入れの根拠とする血行再建術に対し、術後6ヵ月間を超えてクロピドグレルとアスピリンの2剤抗血小板療法を行う予定のあるもの／本試験組入れの根拠とする血行再建術後、クロピドグレル又はアスピリン以外の抗血小板薬を追加使用する予定のあるもの</p>
方法	<ul style="list-style-type: none"> ● イグザレルト+アスピリン群は、イグザレルト2.5mgを1日2回及びアスピリン100mgを1日1回経口投与した。 ● アスピリン単剤群は、プラセボを1日2回及びアスピリン100mgを1日1回経口投与した。 ● 無作為割付け及び治験薬の投与は、血行再建術が成功し、かつ止血が確認できた後、可能な限り速やかに開始し、投与開始まで術後10日以内とした。無作為割付けでは、血行再建術のタイプとクロピドグレルの使用の有無(外科的血行再建術、血管内血行再建術でクロピドグレルの併用あり、血管内血行再建術でクロピドグレルの併用なし)に基づいて層別化した。
平均投与期間	イグザレルト+アスピリン群730.7日、アスピリン単剤群745.7日

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

患者背景

	イグザレルト+アスピリン (n=3,286)	アスピリン単剤 (n=3,278)
男性	2,439(74.2%)	2,421(73.9%)
年齢(歳), 平均値±SD	66.9±8.5	67.1±8.5
≥75歳	673(20.5%)	657(20.0%)
体重		
>60kg	2,716(82.7%)	2,700(82.4%)
人種		
白人	2,647(80.6%)	2,656(81.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	84(2.6%)	71(2.2%)
アジア人	484(14.7%)	482(14.7%)
日本人	230	229
その他(報告なし及び複数回答含む)	71(2.2%)	69(2.1%)
eGFR(mL/min/1.73m ²), 平均値±SD	78.6±25.8	78.2±23.4
<60mL/min/1.73m ²	661(20.1%)	666(20.3%)
現喫煙者	1,147(34.9%)	1,132(34.5%)
高血圧	2,684(81.7%)	2,658(81.1%)
脂質異常症	1,971(60.0%)	1,968(60.0%)
冠動脈疾患	1,052(32.0%)	1,015(31.0%)
糖尿病	1,313(40.0%)	1,316(40.1%)
重症下肢虚血	999(30.4%)	969(29.6%)
血行再建術施行前のPADの重症度*		
2 軽度から中等度の跛行	746(22.7%)	734(22.4%)
3 重度の跛行	1,697(51.6%)	1,688(51.5%)
4 虚血性安静時痛	397(12.1%)	396(12.1%)
5 虚血性潰瘍(足趾)	347(10.6%)	350(10.7%)
6 虚血性潰瘍・壊疽	9(0.3%)	7(0.2%)
血行再建術のタイプ		
外科的治療	1,133(34.5%)	1,138(34.7%)
血管内治療		
クロピドグレル併用あり	1,539(46.8%)	1,541(47.0%)
クロピドグレル併用なし	614(18.7%)	599(18.3%)

n(%), SD: 標準偏差 ITT解析対象集団

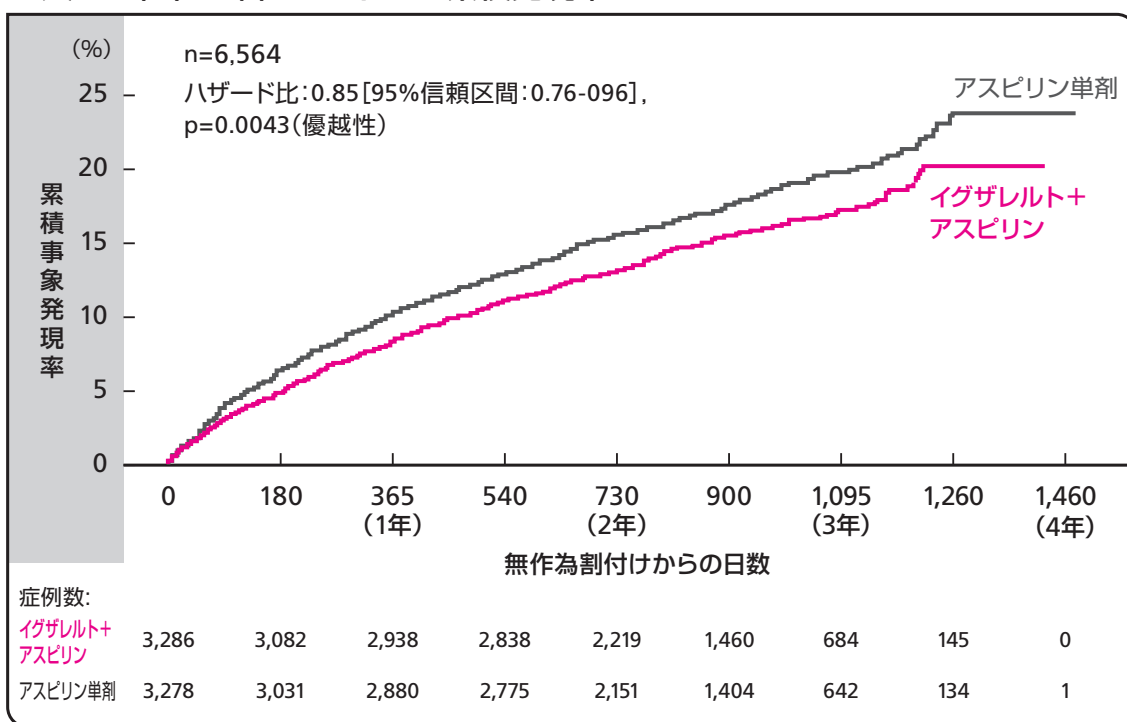
*: Rutherford分類の客観的評価方法を改変した基準

■ 有効性

有効性主要評価項目: 重大な血栓性血管イベント (心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 心血管死, 急性下肢虚血, 又は血管系の原因による大切断の複合) [検証的な解析結果]

重大な血栓性血管イベント^{※1}の発現率はイグザレルト+アスピリン群で6.81/100患者年(以降, %/年と記す), アスピリン単剤群で8.01%/年であり, イグザレルト+アスピリンのアスピリン単剤に対する優越性が検証された(ハザード比0.85 [95%信頼区間: 0.76-0.96], p=0.0043).

重大な血栓性血管イベント^{※1}の累積発現率



※1: 心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 心血管死, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合

ITT解析

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)

有効性主要評価項目の詳細

	イグザレルト+アスピリン (n=3,286)		アスピリン単剤 (n=3,278)		ハザード比 [95%信頼区間]	p値
	n (%)	%/年 [95%信頼区間]	n (%)	%/年 [95%信頼区間]		
[主要評価項目] (検証的な解析結果)						
重大な血栓性血管イベント [*]	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)
[探索的評価項目]						
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*

ITT解析

※: 心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 心血管死, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合

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, 両側有意水準0.05(優越性は片側有意水準0.025), *: 名目上のp値, 固定効果: 投与群)

有効性主要評価項目において優越性が検証されたことから、事前に規定された階層的な検定手順に従い、副次評価項目について優越性を検討した。その結果、全死亡において、リバーロキサバン+アスピリンのアスピリン単剤に対する優越性が示されなかったため、検定が終了した(ハザード比1.08 [95%信頼区間:0.92-1.27], p=0.8322)。なお、以降の項目は探索的に解析した。

有効性副次評価項目

	イグザレルト+アスピリン (n=3,286)		アスピリン単剤 (n=3,278)		ハザード比 [95%信頼区間]	p値
	n (%)	%/年 [95%信頼区間]	n (%)	%/年 [95%信頼区間]		
心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 冠動脈性心疾患死, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断	433 (13.2)	5.82 [5.28-6.39]	528 (16.1)	7.26 [6.66-7.91]	0.80 [0.71-0.91]	0.0004
あらかじめ計画されていなかったインデックス肢に対する血行再建術施行	584 (17.8)	8.37 [7.71-9.08]	655 (20.0)	9.53 [8.81-10.29]	0.88 [0.79-0.99]	0.0140
冠動脈又は末梢血管(いずれかの下肢)の血栓性イベントによる入院	262 (8.0)	3.47 [3.06-3.92]	356 (10.9)	4.83 [4.34-5.36]	0.72 [0.62-0.85]	<0.0001
心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 全死亡, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断	614 (18.7)	8.22 [7.59-8.90]	679 (20.7)	9.31 [8.62-10.03]	0.89 [0.79-0.99]	0.0145
心筋梗塞, 全脳卒中, 心臓血管死, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断	514 (15.6)	6.89 [6.31-7.51]	588 (17.9)	8.07 [7.43-8.75]	0.86 [0.76-0.96]	0.0051
全死亡	321 (9.8)	3.98 [3.56-4.44]	297 (9.1)	3.68 [3.27-4.12]	1.08 [0.92-1.27]	0.8322
静脈血栓塞栓症	25 (0.8)	0.32 [0.20-0.47]	41 (1.3)	0.52 [0.37-0.70]	0.61	—

ITT解析

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)

■ 安全性

安全性主要評価項目：大出血

大出血 (TIMI分類) の発現割合は、イグザレルト+アスピリン群で1.9%、アスピリン単剤群で1.4%であり、発現率はそれぞれ0.96%/年及び0.67%/年であった。

安全性主要評価項目の詳細

	イグザレルト+アスピリン (n=3,256)		アスピリン単剤 (n=3,248)	
	n (%)	%/年	n (%)	%/年
大出血 (TIMI分類)	62 (1.9)	0.96	44 (1.4)	0.67
冠動脈バイパス術と関連のない出血	62 (1.9)	0.96	43 (1.3)	0.65
致死出血	6 (0.2)	0.09	6 (0.2)	0.09
頭蓋内出血	13 (0.4)	0.20	17 (0.5)	0.26
臨床的に明らかな出血の徴候 ^{*1}	46 (1.4)	0.71	24 (0.7)	0.36
冠動脈バイパス術と関連のある出血	0 (0)	0	1 ^{*2} (<0.1)	0.02

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)

※1: 5g/dL以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は15%以上のヘマトクリット値の低下

※2: 48時間以内に実施した5単位以上の全血又は赤血球の輸血

■ 日本人集団での有効性・安全性 (サブグループ解析)

下肢血行再建術施行後の日本人症候性PAD患者は、イグザレルト+アスピリン群230例、アスピリン単剤群229例であった。

有効性主要評価項目 (心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 心血管死, 急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合) の発現割合は、イグザレルト+アスピリン群で10.0% (23/230例), アスピリン単剤群で13.5% (31/229例), 発現率はそれぞれ4.35%/年及び6.00%/年であり、イグザレルト+アスピリン群のアスピリン単剤群に対するハザード比は0.72 [95%信頼区間:0.42-1.24]であった。

安全性主要評価項目である大出血 (TIMI分類) の発現割合は、イグザレルト+アスピリン群で3.5% (8/229例), アスピリン単剤群で3.1% (7/229例)であり、発現率はそれぞれ1.72%/年及び1.46%/年であった。

有害事象

全体集団

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)における有害事象は、イグザレルト+アスピリン群3,256例中1,485例(45.6%)、アスピリン単剤群3,248例中1,491例(45.9%)に認められた。主な有害事象は、イグザレルト+アスピリン群で末梢動脈閉塞性疾患145例(4.5%)、間歇性跛行78例(2.4%)、四肢痛52例(1.6%)等、アスピリン単剤群で末梢動脈閉塞性疾患149例(4.6%)、間歇性跛行93例(2.9%)、心房細動67例(2.1%)等であった。

重篤な有害事象は、イグザレルト+アスピリン群で948例(間歇性跛行43例、肺炎40例、末梢性虚血34例等)、アスピリン単剤群で927例(間歇性跛行52例、肺炎45例、末梢性虚血29例等)であった。

投与中止に至った有害事象は、イグザレルト+アスピリン群で20例(心房細動3例、鼓腸2例、肺の悪性新生物2例等)、アスピリン単剤群で18例(心房細動4例、くも膜下出血1例、腎不全1例等)であった。

死亡に至った有害事象は、イグザレルト+アスピリン群で102例(心臓突然死37例、急性心筋梗塞4例、脳卒中3例等)、アスピリン単剤群で124例(心臓突然死37例、急性心筋梗塞12例、末梢動脈疾患3例等)であった。

日本人集団

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)において、日本人集団での有害事象は、イグザレルト+アスピリン群及びアスピリン単剤群でそれぞれ67.2%(154/229例)及び60.7%(139/229例)に発現した。主要な事象の内訳は、末梢動脈閉塞性疾患がそれぞれ47例(20.5%)及び55例(24.0%)、末梢動脈再狭窄がそれぞれ12例(5.2%)及び7例(3.1%)、末梢動脈狭窄がそれぞれ11例(4.8%)及び2例(0.9%)等であった。

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)において、重篤な有害事象は、イグザレルト+アスピリン群及びアスピリン単剤群でそれぞれ139例及び124例に発現した。主要な事象の内訳は、末梢動脈閉塞性疾患がそれぞれ47例及び55例、末梢動脈再狭窄がそれぞれ12例及び7例、末梢動脈狭窄がそれぞれ11例及び2例等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、イグザレルト+アスピリン群で9例、アスピリン単剤群で13例に発現した。主要な事象の内訳は、心房細動がそれぞれ1例及び3例、血腫が1例及び0例等であった。

日本人集団において全試験期間中の死亡に至った有害事象は、イグザレルト+アスピリン群及びアスピリン単剤群でそれぞれ10例及び15例に発現した。日本人集団における治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)に認められた全死亡は、イグザレルト+アスピリン群及びアスピリン単剤群でそれぞれ3例及び5例に認められた。ICACによって判定された死因の内訳として、心血管死はそれぞれ1例及び2例、非心血管死はそれぞれ1例及び3例に認められた。不明はイグザレルト+アスピリン群の1例であった。心血管死のうち、冠動脈性心疾患死がそれぞれ1例及び2例に認められ、その内訳は、心突然死が両投与群ともに1例、急性心筋梗塞がアスピリン単剤群で1例であった。

IV. 臨床成績【成人】

2) 副作用発現状況(承認時)

国際共同第Ⅲ相試験(VOYAGER PAD)^{35)*}

国際共同第Ⅲ相試験において、イグザレルト2.5mgが1日2回投与された下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患(PAD)患者3,256例中124例(3.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血16例(0.5%)、発疹8例(0.2%)、下痢7例(0.2%)、鼻出血6例(0.2%)、上腹部痛、消化不良、浮動性めまい、頭痛が各5例(0.2%)等であった。(効能追加承認時)

安全性解析対象症例数	3,256
副作用等の発現症例数	124
副作用等の発現率	3.8%

副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	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・全身障害及び投与部位の状態	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
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、中毒及び処置合併症	5	0.2
挫傷	1	<0.1

副作用の種類	例数	%
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
代謝及び栄養障害	1	<0.1
食欲減退	1	<0.1
筋骨格系及び結合組織障害	2	<0.1
筋肉痛	1	<0.1
変形性関節症	1	<0.1
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	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
腎及び尿路障害	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、胸郭及び縦隔障害	8	0.2
鼻出血	6	0.2
鼻汁変色	1	<0.1
肺線維症	1	<0.1
皮膚及び皮下組織障害	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
外科及び内科処置	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

MedDRA version 22.1

承認時評価資料

*:本試験における有害事象(副作用)は、本剤の安全性プロファイルが既に構築されていることを踏まえ、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対象を絞った収集を行った。また、有効性主要及び副次評価項目並びに安全性評価項目として評価した事象は、有害事象として収集しなかった。なお、日本人については、治験中の安全性情報の収集及び報告にかかわる国内の規制要件に従い、一部の有効性、及び安全性評価項目のうち、重篤とみなされる事象については有害事象として収集したことから、これらを含む総計を提示する。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

5. Fontan手術後患者を対象とした臨床試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験

UNIVERSE^{38~40)}

38)承認時評価資料:バイエル薬品社内資料 [Fontan手術後の2~8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験]

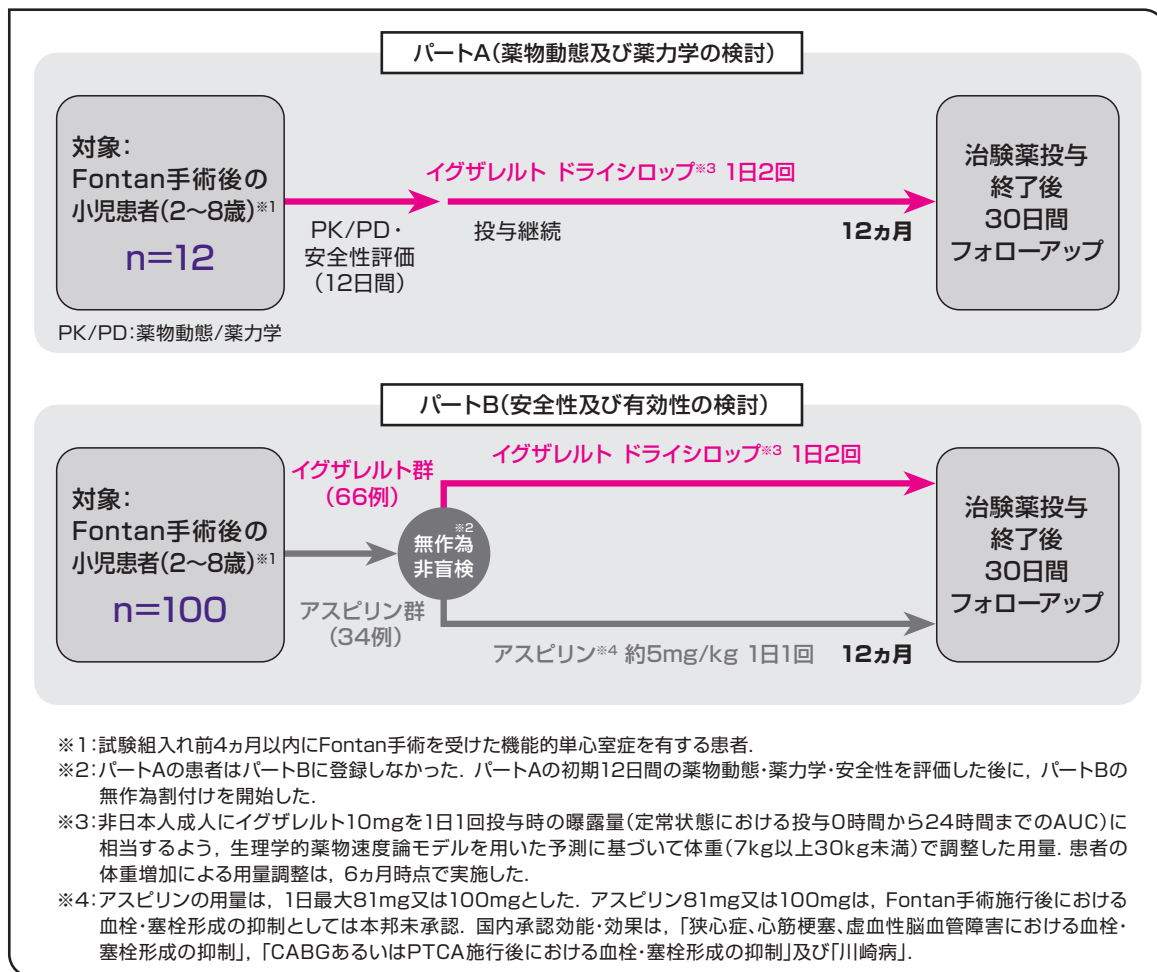
39)承認時評価資料:Pina LM et al.: Am Heart J 2019; 213: 97-104.

40)承認時評価資料:McCrindle BW et al.: J Am Heart Assoc 2021; 10: e021765.

COI:本研究はバイエルの資金により行われた。

Fontan手術後の機能的単心室症を有する小児患者(2~8歳)を対象に、イグザレルトを投与したときの薬物動態と薬力学を検討するパートA及び、安全性及び有効性をアスピリンと比較検討するパートBから構成される多施設共同試験を実施した。なお、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、イグザレルトの他の臨床試験では実施した対照薬との比較による統計学的な仮説検証を行わなかった。

■ 試験の概要



開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

試験名	UNIVERSE
試験目的	Fontan手術後の機能的単心室症を有する小児患者(2~8歳)における、イグザレルトの薬物動態と薬力学を検討すること(パートA)及び、イグザレルトの安全性と有効性をアスピリンと比較検討すること(パートB)。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、パートA:非対照、パートB:無作為化・実薬対照・並行群間比較試験
評価項目	<p>【有効性評価項目】 主要評価項目:以下に定義するあらゆる血栓性イベント(静脈又は動脈) ●定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は ●血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現(心原性脳塞栓症、肺塞栓症など)</p> <p>【安全性評価項目】 主要評価項目:重大な出血 副次評価項目:重大ではないが臨床的に問題となる出血/軽微な出血 その他の評価項目:有害事象/臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、PT、aPTT)/バイタルサイン/理学的検査</p> <p>【その他の評価項目】 薬物動態及び薬力学の評価項目:血漿中リバーロキサバン濃度/PT/aPTT/抗第Xa因子活性</p>
解析計画	<p>有効性主要評価項目の解析は、パートAに組入れ及びパートBで無作為割付けされた患者のうち、少なくとも1回治験薬の投与を受けた患者を対象とし、治験薬の初回投与から治験薬投与終了までの期間におけるデータに基づき、発現割合を算出した。</p> <p>安全性の解析は、有効性解析対象集団と同様の集団を対象とした。安全性主要及び副次評価項目について、治験薬の初回投与から投与終了後2日目までの期間における発現割合を算出した。「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」について、群別に発現割合を算出した。事前に規定したサブグループ解析として、年齢、性別、人種、民族、地域、ベースラインのeGFR、体重、前治療(抗血小板/抗凝固療法)等を実施した。</p>
判定基準	<p>血栓性イベント(静脈又は動脈)、出血事象は中央独立判定委員会(CIAC)が盲検下で評価した。血栓性イベント(静脈又は動脈)は、定期検査又は臨床画像検査で認められる心臓血管内の新たな血栓像の出現、又は血栓との強い関連が明らかな臨床イベントの発現(心原性脳塞栓症、肺塞栓症など)と定義した。</p> <p>重大な出血(ISTH基準)は、2g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血、成人において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、死因となった出血とした。</p> <p>重大ではないが臨床的に問題となる出血は、重大な出血の基準を満たさないが、医学的な介入、予定外の来院又は電話による問診や治験薬の投与中止(中断)を必要とする、痛みなどの不快な症状を伴う、あるいは日常生活に支障を来す明らかな出血とした。</p> <p>軽微な出血は、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基準を満たさないその他の臨床的に明らかな出血とした。</p>
対象	試験への組入れ前4ヵ月以内にFontan手術を受けた機能的単心室症を有する小児患者(2~8歳)112例(パートA:12例、パートB:100例)
方法	<p>イグザレルト群は、体重(7kg以上30kg未満)で調整した用量のイグザレルトドライシロップを1日2回経口投与した。アスピリン群は、約5mg/kgを1日1回経口投与した。</p> <p>パートBの無作為割付けは、パートAの初期薬物動態/薬力学・安全性評価期間中の蓄積データが、独立データモニタリング委員会によって許容可能と判断された時点で開始した。</p> <p>治験薬の体重増加による用量調整は、6ヵ月時点で実施した。</p> <p>予定投与期間は最長12ヵ月とし、投与終了後30日間をフォローアップ期間とした。</p>
平均投与期間	イグザレルト群331.8日(パートA:301.7日、パートB:337.4日)、アスピリン群336.4日

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV. 臨床成績【小児】

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

体重で調整*したイグザレルトの用法及び用量

体重(kg)		1回投与量** (mg又はmL)	1日投与量 (mg)
最小	最大		
7	<8	1.1	2.2
8	<10	1.6	3.2
10	<12	1.7	3.4
12	<20	2.0	4.0
20	<30	2.5	5.0

*:非日本人成人の1日1回10mg投与時の曝露量に相当するよう設定

** :懸濁したドライシロップ(1mg/mL)を1日2回投与

注:患者の体重増加による用量調整は,6ヵ月時点で実施した.

患者背景

	パートA		パートB	
	イグザレルト (n=12)	イグザレルト (n=66)	アスピリン (n=34)	
男性	7(58.3%)	36(54.5%)	23(67.6%)	
人種				
白人	8(66.7%)	40(60.6%)	20(58.8%)	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3(25.0%)	8(12.1%)	1(2.9%)	
アジア人	0(0.0%)	14(21.2%)	7(20.6%)	
日本人	0(0.0%)	8(12.1%)	1(2.9%)	
その他(報告なしを含む)	1(8.3%)	4(6.1%)	6(17.6%)	
年齢(歳), 平均値±SD	2.5±0.67	4.1±1.74	4.2±1.80	
体重(kg), 平均値±SD [範囲]	13.8±2.37 [10-18]	15.8±3.66 [10-25]	15.7±3.14 [10-23]	
心拍数(bpm), 平均値±SD	110.7±13.38	109.0±16.40	106.6±15.47	
血圧				
収縮期血圧(mmHg), 平均値±SD	108.7±8.76	99.3±12.76	102.3±10.56	
拡張期血圧(mmHg), 平均値±SD	62.8±11.16	59.2±11.11*	62.9±9.01	
Fontan手術から治験薬 初回投与までの期間(日)	(n=12)	(n=64)	(n=34)	
平均値±SD	11.6±16.77	45.3±41.21	36.7±34.52	
≤30日	11(91.7%)	31(48.4%)	19(55.9%)	
>30日	1(8.3%)	33(51.6%)	15(44.1%)	
先天性疾患の種類				
先天性三尖弁閉鎖症	1(8.3%)	28(42.4%)	13(38.2%)	
左心低形成症候群	5(41.7%)	20(30.3%)	8(23.5%)	
Fontan術式				
心外導管法	11(91.7%)	61(92.4%)	29(85.3%)	
その他	1(8.3%)	5(7.6%)	5(14.7%)	
開窓術あり	3(25.0%)	30(45.5%)	21(61.8%)	
バップル又は導管の種類				
GORE-TEX	11(91.7%)	53(80.3%)	23(67.6%)	
ホモグラフト	0(0.0%)	1(1.5%)	0(0.0%)	
その他	1(8.3%)	12(18.2%)	11(32.4%)	
前治療薬(抗血栓薬)**	(n=12)	(n=64)	(n=34)	
アスピリン	5(41.7%)	43(67.2%)	23(67.6%)	
ヘパリン	6(50.0%)	12(18.8%)	6(17.6%)	
ワルファリン	0(0.0%)	11(17.2%)	5(14.7%)	

n(%), SD:標準偏差 組入れられた全症例

*:n=65 ** :安全性解析対象集団

■ 有効性

有効性主要評価項目：血栓性イベント（静脈又は動脈）

パートBにおける血栓性イベント（静脈又は動脈）の発現割合は、イグザレルト群で1.6%（1/64例）、アスピリン群で8.8%（3/34例）であった。血栓性イベントの内訳は、イグザレルト群では肺塞栓症が1例（1.6%）、アスピリン群では静脈血栓症が2例（5.9%）、虚血性脳卒中が1例（2.9%）であった。なお、リバーロキサバンの薬物動態・薬力学を検討したパートAにおいて、血栓性イベントの発現割合は、8.3%（1/12例、静脈血栓症）であった。

有効性主要評価項目の詳細

	事象発現例数(%) [95%信頼区間(%)*]		
	パートA	パートB	
	イグザレルト (n=12)	イグザレルト (n=64)	アスピリン (n=34)
[主要評価項目]			
血栓性イベント(静脈又は動脈)	1(8.3)	1(1.6) [NA]	3(8.8) [0.0-19.8]
虚血性脳卒中	0	0	1(2.9)
肺塞栓症	0	1(1.6)	0
静脈血栓症	1(8.3)	0	2(5.9)
動脈/心内血栓症	0	0	0
その他の血栓症	0	0	0

有効性解析対象集団/治験薬の初回投与から投与終了まで

*:パートBについて算出。NA:0例又は1例の場合、信頼区間は算出せず。

■ 安全性

安全性主要評価項目：重大な出血

パートBにおける重大な出血の発現割合は、イグザレルト群で1.6%(1/64例、鼻出血)、アスピリン群では認められなかった。なお、リバーロキサバンの薬物動態・薬力学を検討したパートAにおいて、重大な出血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(%) [95%信頼区間(%) [*]]		
	パートA	パートB	
	イグザレルト (n=12)	イグザレルト (n=64)	アスピリン (n=34)
[主要評価項目]			
重大な出血	0	1(1.6) [NA]	0 [NA]
鼻出血	0	1(1.6)	0
[副次評価項目]			
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1(8.3)	4(6.3) [0.0-13.0]	3(8.8) [0.0-19.8]
下部消化管出血	0	2(3.1)	1(2.9)
歯肉出血	0	1(1.6)	0
血腫	0	0	1(2.9)
皮膚出血	1(8.3)	1(1.6)	1(2.9)
結膜下出血	0	0	1(2.9)
[副次評価項目]			
軽微な出血	3(25.0)	21(32.8)	12(35.3)
鼻出血	0	7(10.9)	3(8.8)
上部消化管出血	0	1(1.6)	0
下部消化管出血	0	0	1(2.9)
歯肉出血	1(8.3)	3(4.7)	1(2.9)
血腫	2(16.7)	7(10.9)	2(5.9)
皮膚出血	0	14(21.9)	8(23.5)
バスキュラーアクセス部位出血	0	2(3.1)	0

安全性解析対象集団/治験薬の初回投与から投与終了後2日目まで

^{*}:パートBの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について算出。NA:0例又は1例の場合、信頼区間は算出せず。

■ 日本人集団での有効性・安全性

パートBにおいて、Fontan手術後の日本人小児患者は、イグザレルト群8例、アスピリン群1例であった。有効性主要評価項目〔血栓性イベント(静脈又は動脈)〕の発現は、治験薬投与終了までの期間、並びに12ヵ月間の治験薬投与終了後又は治験薬投与中止後から最終コンタクト日までのいずれの期間においても、両群ともに認められなかった。

安全性主要評価項目である重大な出血は、イグザレルト群の1例に認められ、アスピリン群では認められなかった。

安全性副次評価項目である重大ではないが臨床的に問題となる出血は、イグザレルト群で1例に皮膚出血が認められ、アスピリン群では認められなかった。軽微な出血は、イグザレルト群で7例、アスピリン群で1例に認められた。

なお、Fontan手術後の日本人小児患者は、パートAには組入れなかった。

■ 副作用

全体集団

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)における副作用は、イグザレルト群76例中23例(30.3%)、アスピリン群34例中9例(26.5%)に認められた。主な副作用は、イグザレルト群で斑状出血6例(7.9%)、鼻出血3例(3.9%)、血腫3例(3.9%)等、アスピリン群で斑状出血4例(11.8%)等であった。重篤な副作用は、イグザレルト群で出血性ショック1例、アスピリン群では認められなかった。投与中止に至った副作用は、イグザレルト群で出血性ショック1例、アスピリン群では認められなかった。死亡に至った副作用は、イグザレルト群、アスピリン群ともに認められなかった。

日本人集団

治験薬投与下(治験薬投与終了後2日目まで)において、日本人集団での副作用は、イグザレルト群8例中4例に発現し、その内訳は皮下血腫2例、血中ビリルビン増加1例、鼻出血1例、紫斑1例、出血性ショック1例であった。イグザレルト群において、重篤な副作用は出血性ショック1例、投与中止に至った副作用は出血性ショック1例、死亡に至った副作用は認められなかった。また、アスピリン群では副作用の発現は認められなかった。

2) 副作用発現状況(承認時)

国際共同第Ⅲ相試験(UNIVERSE)³⁸⁾

国際共同第Ⅲ相試験において、成人におけるイグザレルト1日用量10mgと同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量で、ドライシロップを1日2回経口投与された、Fontan手術後の小児患者(2~8歳)76例中23例(30.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、斑状出血6例(7.9%)、鼻出血3例(3.9%)、血腫3例(3.9%)等であった。(効能追加承認時)

安全性解析対象症例数	76
副作用等の発現症例数	23
副作用等の発現率	30.3%

副作用の種類	例数	%
血液及びリンパ系障害	1	1.3
内出血発生の増加傾向	1	1.3
好中球減少症	1	1.3
一般・全身障害及び投与部位の状態	3	3.9
注射部位出血	1	1.3
発熱	1	1.3
血管穿刺部位内出血	1	1.3
感染症及び寄生虫症	1	1.3
上咽頭炎	1	1.3
傷害、中毒及び処置合併症	8	10.5
挫傷	1	1.3
転倒	1	1.3
口唇損傷	1	1.3
眼窩周囲出血	1	1.3
処置による出血	1	1.3
皮下血腫	2	2.6
歯牙損傷	1	1.3
臨床検査	2	2.6
血中ビリルビン増加	1	1.3
プロトロンビン時間延長	1	1.3
代謝及び栄養障害	1	1.3
食欲減退	1	1.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5	6.6
咳嗽	1	1.3
鼻出血	3	3.9
鼻漏	1	1.3
皮膚及び皮下組織障害	8	10.5
斑状出血	6	7.9
点状出血	2	2.6
紫斑	1	1.3
発疹	1	1.3
血管障害	4	5.3
血腫	3	3.9
出血性ショック	1	1.3

MedDRA version 23.0

承認時評価資料

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

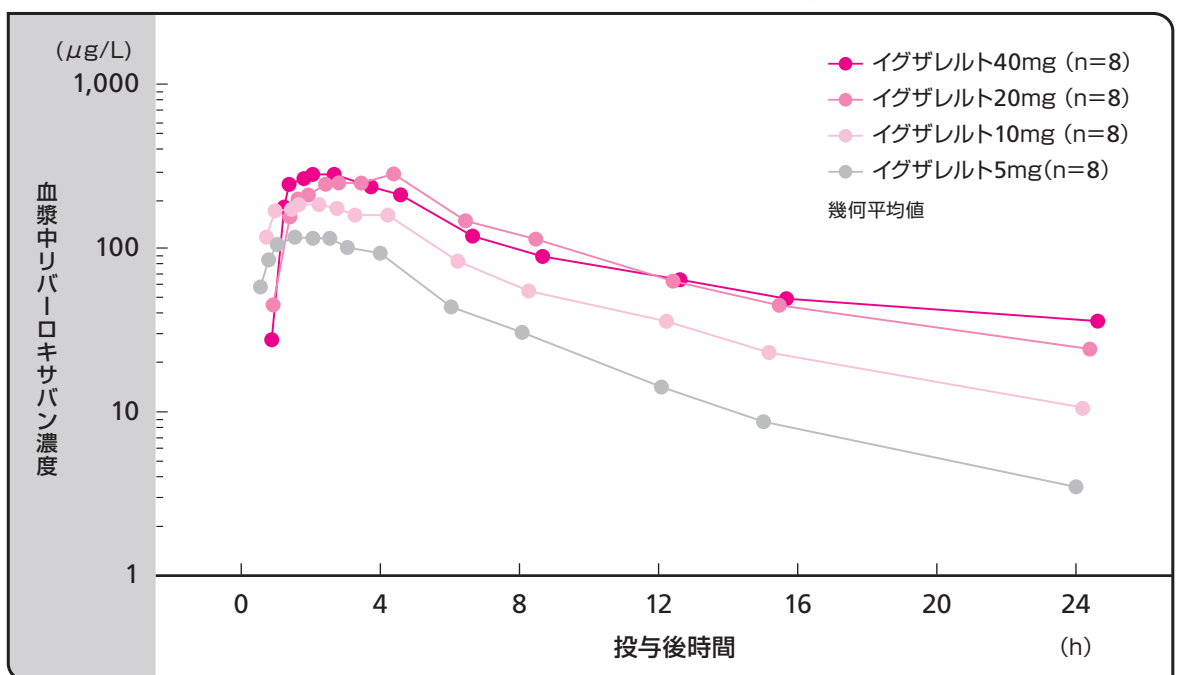
1. 血漿中濃度

1) 健康成人/単回投与

① イグザレルト錠(5, 10, 20, 40mg)⁴¹⁾

日本人健康成人男子32例に、イグザレルト5, 10, 20及び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。イグザレルトの投与量ごとの薬物動態は以下のとおりであった。

単回経口投与時の血漿中濃度推移(日本人健康成人男子)



単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ(日本人健康成人男子)

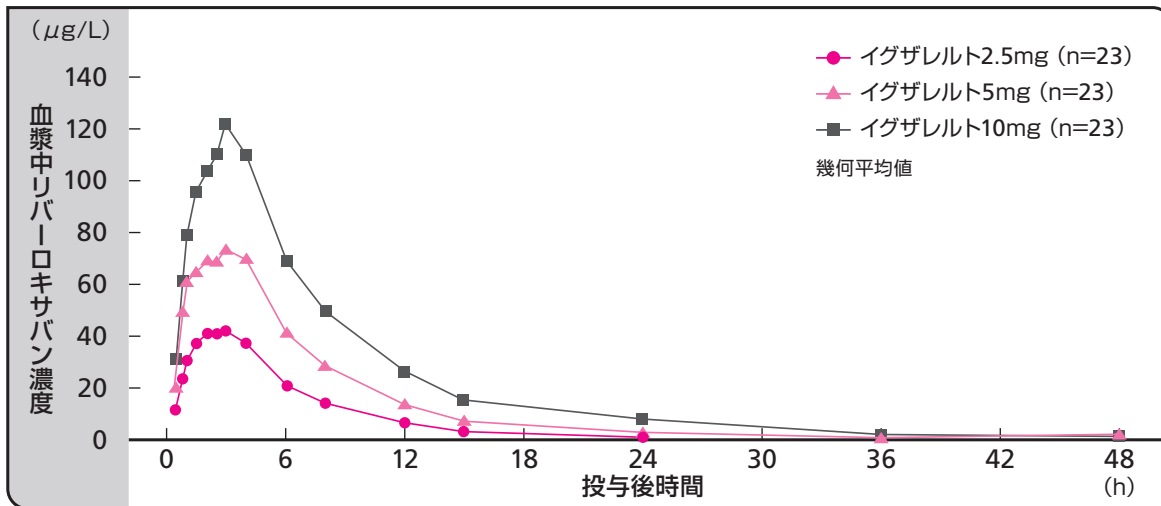
投与量	AUC (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)
5mg (n=8)	815.5/13.2	141.3/14.5	1.4 (0.5-2.5)	5.7/19.8
10mg (n=8)	1,564/24.5	226.9/18.7	1.4 (0.5-4.0)	7.1/35.3
20mg (n=8)	2,777/26.9	341.7/29.6	3.3 (0.5-4.0)	8.9/50.1
40mg (n=8)	3,051/21.3	329.4/26.1	1.4 (0.5-2.0)	12.6/40.0

*: 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

② イグザレルト錠(2.5, 5, 10mg : 外国人データ)⁴²⁾

外国人健康成人男子23例に、イグザレルト2.5, 5及び10mgを空腹時に単回経口投与した際、血漿中リパーロキサバン濃度は投与後0.75～6時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は4～11時間であった。

単回経口投与時の血漿中濃度推移(外国人健康成人男子)



単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ(外国人健康成人男子)

投与量	AUC (μg·h/L)	C_{max} (μg/L)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg (n=23)	321/28.8	52.0/28.1	2.0 (0.75-4.0)	4.99/28.8
5mg (n=23)	626/18.8	90.6/24.0	1.5 (0.75-6.0)	6.79/33.4
10mg (n=23)	1,110/25.2	138/29.7	2.5 (1.0-4.0)	10.8/42.2

* : 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

6. 用法及び用量(成人)

【イグザレルト錠10mg/15mg・細粒分包・OD錠】

〈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、成人にはリパ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週間はリパ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。

【イグザレルト錠2.5mg】

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、成人にはリパーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

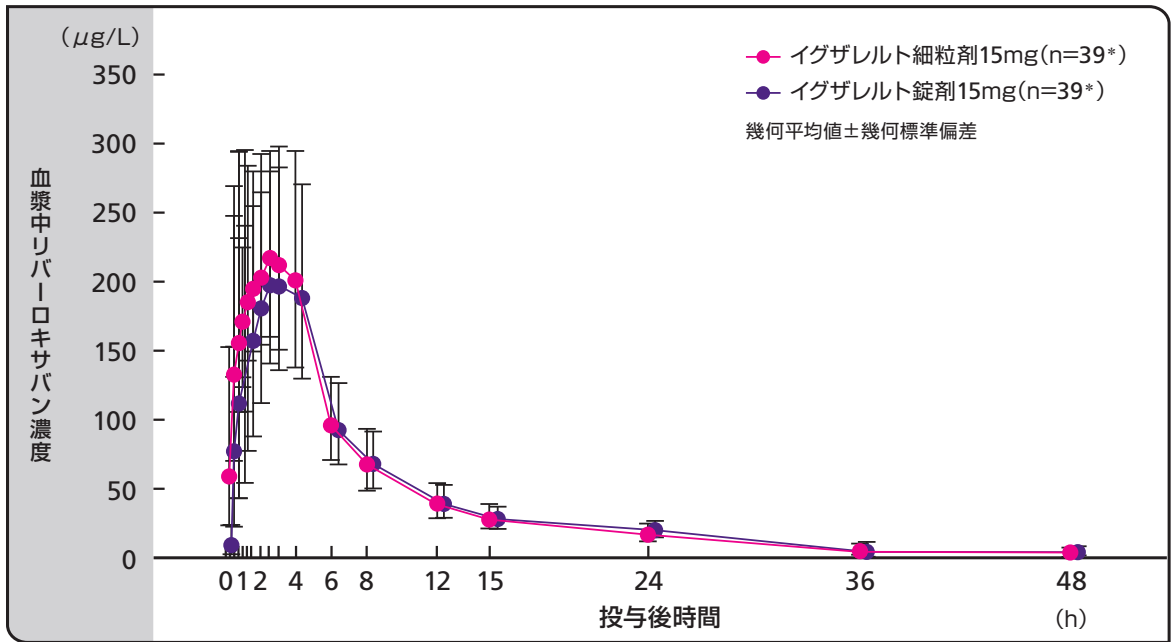
開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の
注意／包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

③ イグザレルト細粒分包(生物学的同等性試験)^{43, 44)}

本試験は、非盲検2群2期クロスオーバー法で実施した。

日本人健康成人男子40例にイグザレルト細粒剤15mg及び錠剤15mgをそれぞれ空腹時に単回経口投与した際、両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、細粒剤15mgと錠剤15mgは生物学的に同等であることが示された⁴³⁾。

イグザレルト細粒剤15mg及び錠剤15mg単回経口投与時の血漿中濃度推移 (日本人健康成人男子)



*: 1例が第1期の退院後に同意撤回したため試験を中止

イグザレルト細粒剤15mg及び錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルト細粒剤 15mg (n=39*)	イグザレルト錠剤 15mg (n=39*)
AUC _t (µg・h/L)	1,870/23.3	1,820/21.3
C _{max} (µg/L)	253/25.0	248/30.2
t _{max} (h)**	2.5(0.5-4.0)	2.0(0.5-4.0)
t _{1/2} (h)	8.94/46.4	9.23/58.8***

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC

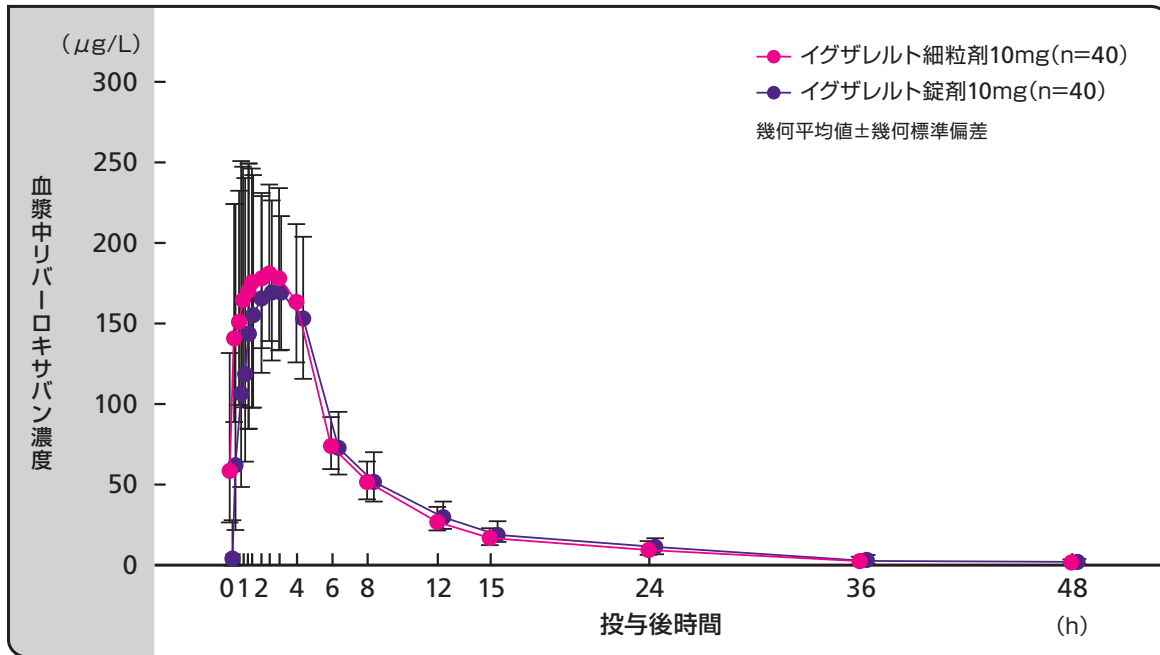
*: 1例が第1期の退院後に同意撤回したため試験を中止

** : 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

*** : n=38

同様に、日本人健康成人男性40例にイグザレルト細粒剤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⁴⁴⁾。

イグザレルト細粒剤10mg及び錠剤10mg単回経口投与時の血漿中濃度推移 (日本人健康成人男子)



イグザレルト細粒剤10mg及び錠剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルト細粒剤 10mg (n=40)	イグザレルト錠剤 10mg (n=40)
AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	1,440/20.7	1,390/20.0
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	217/23.4	215/25.0
t _{max} (h)*	1.5(0.5-4.0)	1.75(0.75-4.0)
t _{1/2} (h)	8.38/40.0	8.25/42.4

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC
*: 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

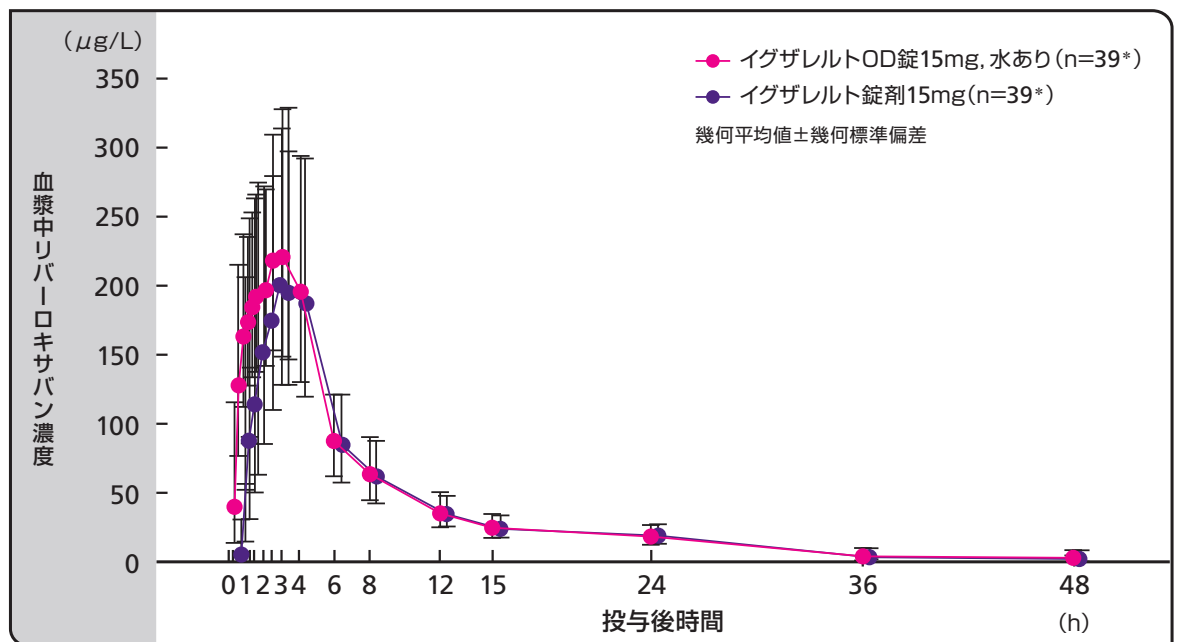
開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に
関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱上の
注意／包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

④ イグザレルトOD錠(生物学的同等性試験)^{45, 46)}

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例にはイグザレルトOD錠15mgを水で服用(水あり)及び錠剤15mgを服用させ、40例にはイグザレルト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、イグザレルト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かかわらず、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⁴⁵⁾。

イグザレルト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(日本人健康成人男子)



*: 1例がAE(急性気道感染症)により試験を中止

イグザレルト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(日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルト OD 錠 15mg (水あり) (n=39*)	イグザレルト錠剤 15mg (n=39*)
AUC _t (µg·h/L)	1,800/27.3	1,710/27.8
C _{max} (µg/L)	265/31.9	248/31.7
t _{max} (h)**	2.5(0.5-4.0)	2.0(0.5-4.0)
t _{1/2} (h)	9.19/55.9***	9.38/61.2***

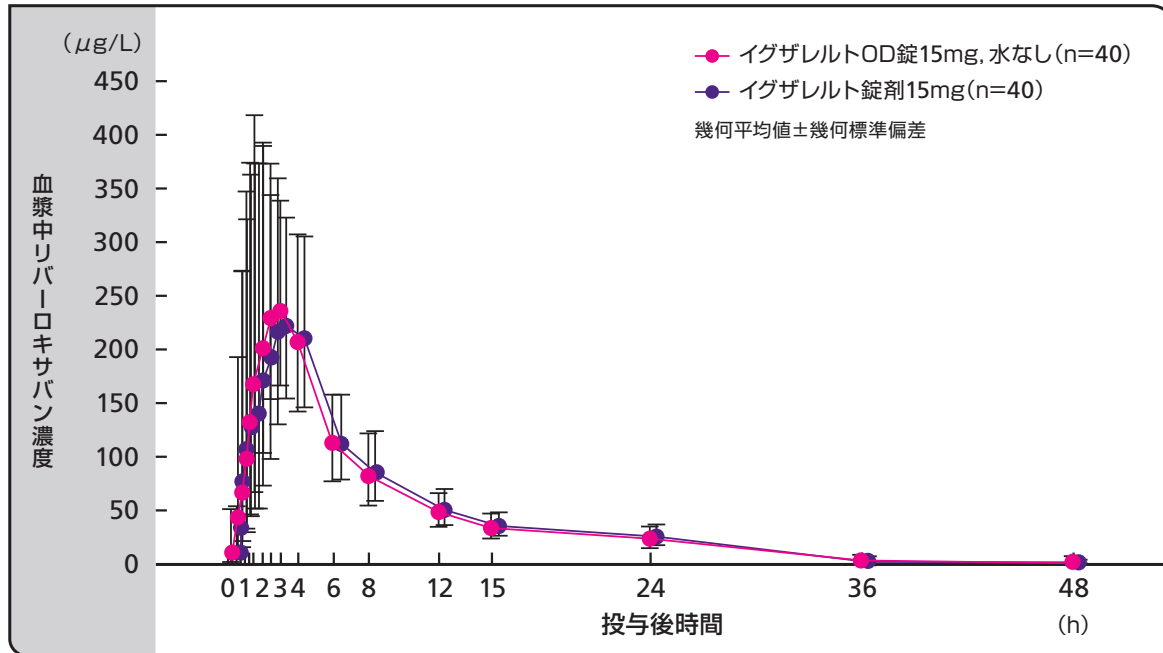
AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC

*: 1例がAE(急性気道感染症)により試験を中止

** : 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

*** : n=38

イグザレルト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 (日本人健康成人男子)



イグザレルト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 (日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルト OD 錠 15mg (水なし) (n=40)	イグザレルト錠剤 15mg (n=40)
AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	2,150/26.6	2,170/27.1
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	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

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC
 *: 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

14. 適用上の注意(抜粋)

- 14.1 薬剤交付時の注意
 - 14.1.2 本剤は舌の上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。(イグザレルトOD錠)
 - 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。(イグザレルトOD錠)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

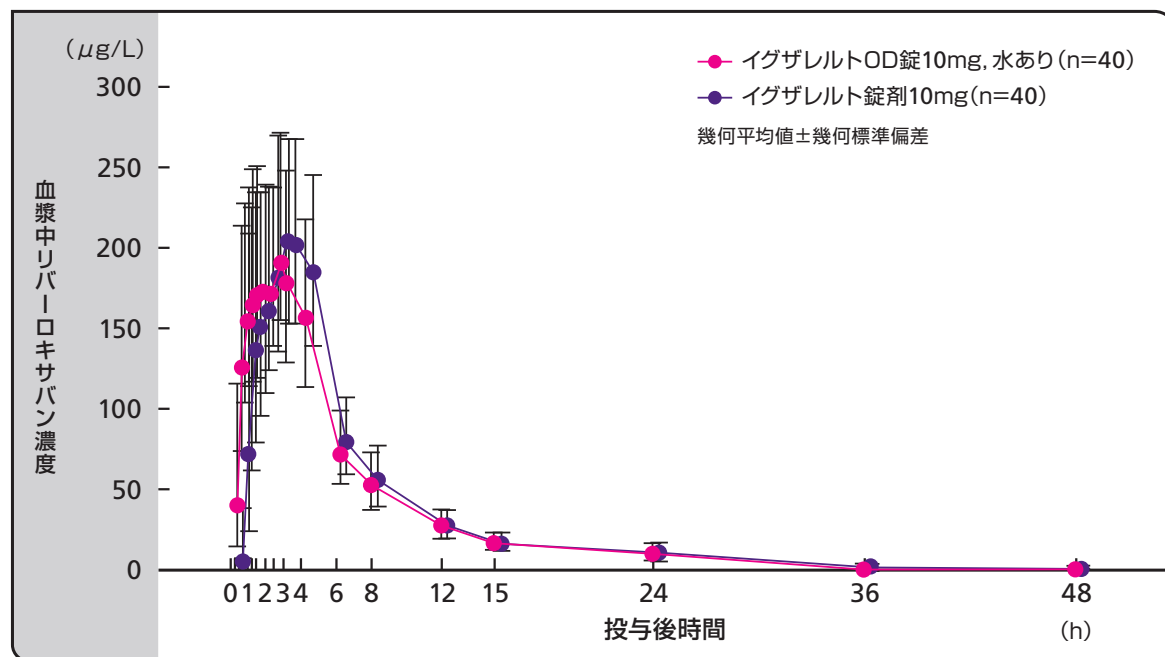
関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

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)にイグザレルト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⁴⁶⁾。

イグザレルト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(日本人健康成人男子)



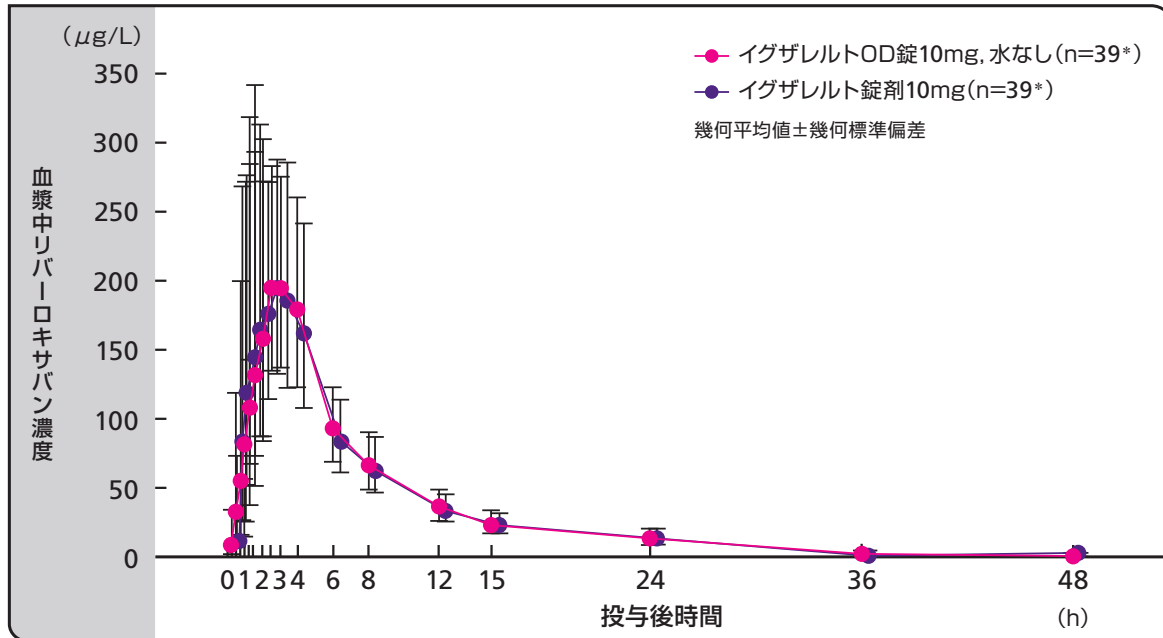
イグザレルトOD錠10mg(水あり)及び錠剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ(日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルトOD錠10mg(水あり) (n=40)	イグザレルト錠剤10mg (n=40)
AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	1,460/23.6	1,510/18.1
C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	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

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC
*: 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に
関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の
注意/包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

イグザレルト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 (日本人健康成人男子)



*: 1例が同意撤回したため試験を中止

イグザレルト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 (日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルトOD錠10mg(水なし) (n=39*)	イグザレルト錠剤10mg (n=39*)
AUC _t (µg·h/L)	1,580/26.9	1,530/30.2
C _{max} (µg/L)	240/28.0	231/35.5
t _{max} (h)**	2.0(0.5-4.0)	1.5(0.5-4.0)
t _{1/2} (h)	6.99/33.1	6.50/31.4

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC

*: 1例が同意撤回したため試験を中止

** : 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 本剤は舌の上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。(イグザレルトOD錠)

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。(イグザレルトOD錠)

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

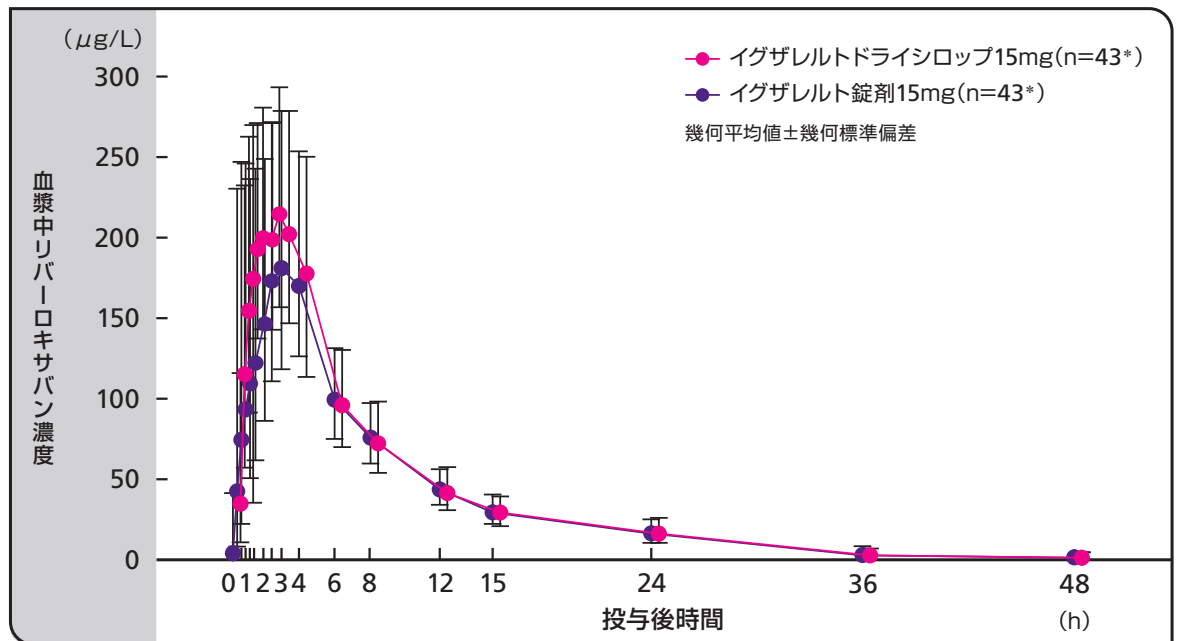
開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に
関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の
注意/包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

⑤ イグザレルトドライシロップ小児用(生物学的同等性試験)^{47, 48)}

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー法で実施した。

日本人健康成人男性44例に、イグザレルトをドライシロップとして15mg及びイグザレルト錠剤15mgをそれぞれ空腹時に単回経口投与した際、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、ドライシロップ15mgと錠剤15mgは生物学的に同等であることが示された⁴⁷⁾。

イグザレルトドライシロップ15mg及び錠剤15mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(日本人健康成人男子)



*: 1例が有害事象のため試験を中止

イグザレルトドライシロップ15mg及び錠剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ(日本人健康成人男子)

パラメータ	イグザレルトドライシロップ15mg (n=43*)	イグザレルト錠剤15mg (n=43*)
AUC _t (µg・h/L)	1,840/23.9	1,720/23.6
C _{max} (µg/L)	256/23.1	222/28.4
t _{max} (h)**	1.5(0.5-4.0)	2.5(0.5-6.0)
t _{1/2} (h)	7.90/50.7	7.98/55.0

AUC_t: 投与後から最終定量可能時点までのAUC

*: 1例が有害事象のため試験を中止

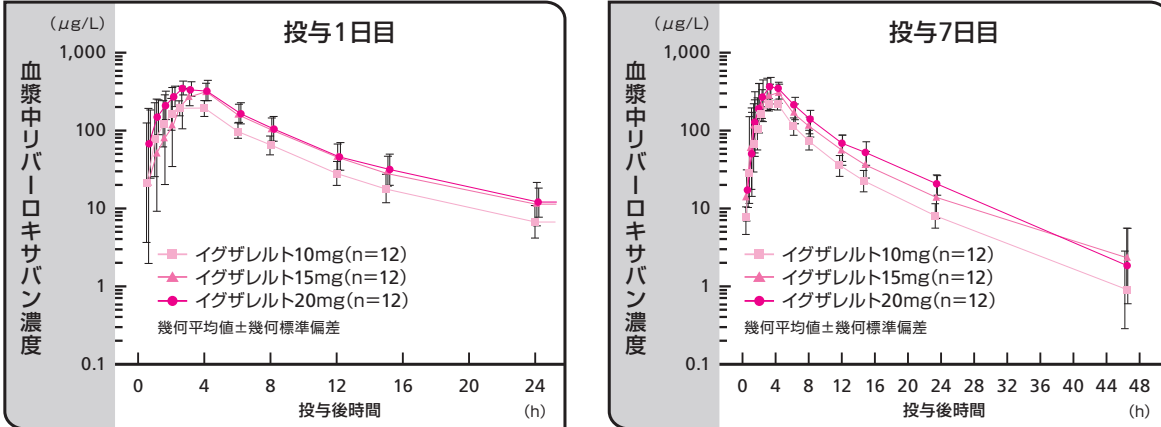
** : 中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

イグザレルトドライシロップの懸濁液10mgとイグザレルト錠10mgは、生物学的同等性試験により生物学的に同等であることを確認した。イグザレルト錠10mgとイグザレルト錠2.5mgの生物学的同等性についても、溶出試験により確認した⁴⁸⁾。

2) 健康成人/反復投与^{49, 50)}

日本人健康高齢男女36例に、イグザレルト10、15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与した際、初回投与時(投与1日目)と定常状態(投与7日目)における薬物動態は以下のとおりであった⁴⁹⁾。

反復経口投与時の血漿中濃度推移(日本人健康高齢男女)



反復経口投与時の薬物動態学的パラメータ(日本人健康高齢男女)

投与量	測定日	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)
10mg (n=12)	1日目	1,443/21.0	232.6/18.7	3.0(1.0-4.0)	5.7/18.2
	7日目	1,533/14.9	246.9/10.6	3.0(1.5-4.0)	7.7/41.2
15mg (n=12)	1日目	2,080/26.7	347.6/23.0	4.0(1.0-4.0)	6.3/35.1
	7日目	2,243/21.1	330.6/20.8	3.5(0.5-4.0)	8.7/26.9
20mg (n=12)	1日目	2,419/24.6	391.2/21.2	2.5(2.0-4.0)	6.1/20.8
	7日目	2,839/20.9	398.5/24.8	3.0(1.5-4.0)	7.7/23.6

*:中央値(範囲), それ以外は幾何平均値/幾何CV%

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⁵⁰⁾。

反復経口投与時の薬物動態学的パラメータ(症候性DVT及びPE患者)

用法及び用量	AUC _{0-24,ss} * ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	C _{max,ss} * ($\mu\text{g/L}$)
15mg1日1回	2977.5(36.8)	276.9(19.8)
15mg1日2回	5955.0(36.8)	363.0(26.7)

幾何平均値(幾何CV%)

*:合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

6. 用法及び用量(成人)

[イグザレルト錠10mg/15mg・細粒分包・OD錠]

(非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制)

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

(静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制)

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。

[イグザレルト錠2.5mg]

(下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制)

通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

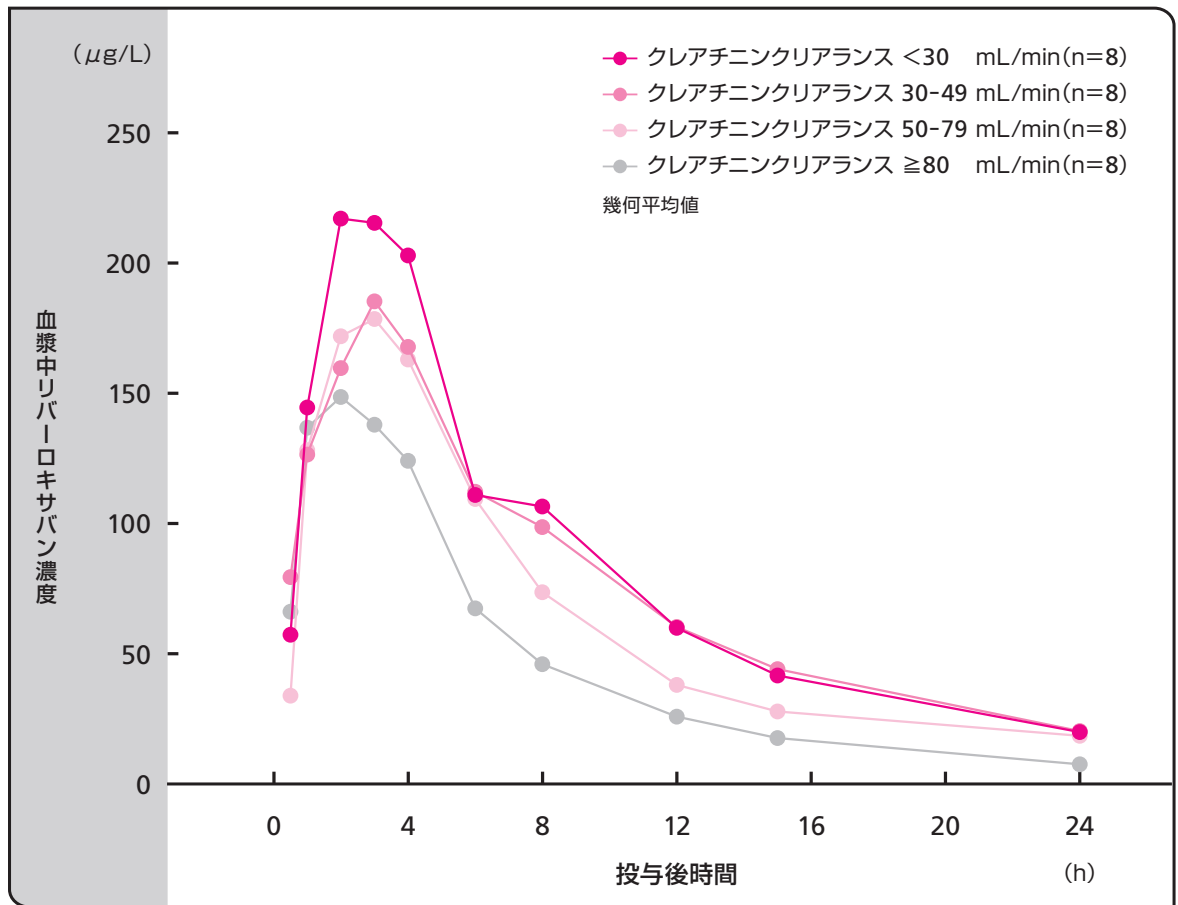
9.8 高齢者

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。

3) 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)⁵¹⁾

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)の腎障害のある患者各8例に, イグザレルト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, プロトロンビン時間(PT(秒))も1.3, 2.2及び2.4倍延長した. 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血漿中濃度推移



腎障害患者における薬物動態学的パラメータ

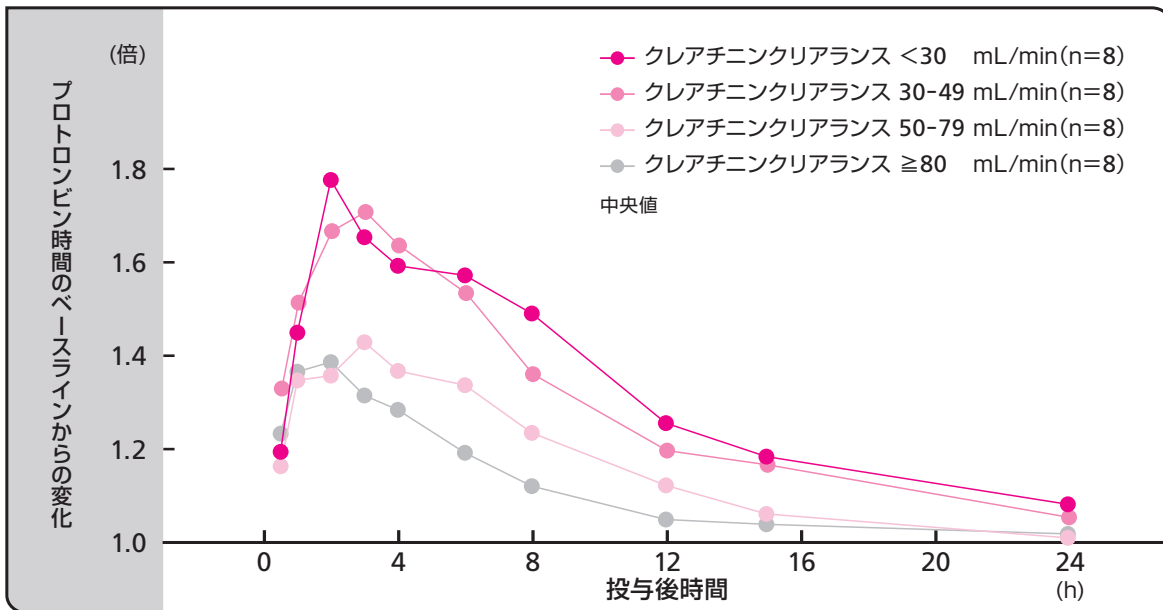
パラメータ	腎障害の程度 (クレアチニンクリアランス : mL/min)			
	≥80 (n=8)	50-79 (n=8)	30-49 (n=8)	<30 (n=8)
AUC (µg · h/L)	1,247/49.3	1,863/30.9	2,068/33.1	2,228/37.0
C _{max} (µg/L)	172.3/30.7	217.5/37.9	206.2/26.0	232.2/33.1
t _{max} * (h)	2.00	2.00	3.00	3.00
t _{1/2} (h)	8.275/38.4	8.685/50.1	8.990/38.6	9.459/31.8
CL/f (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%

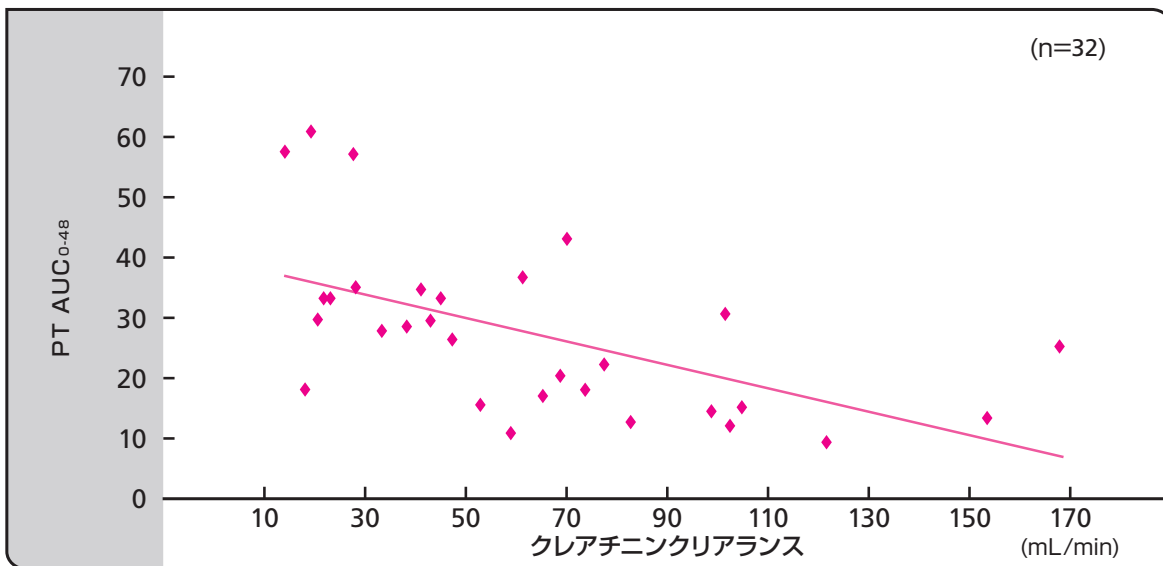
CL/f, CL_R: 全身, 腎クリアランス

方 法: 腎障害を有する外国人男女及び腎機能が正常な同年齢の男女32例を対象に, イグザレルト10mgを空腹時単回投与

PTのベースラインからの変化



腎機能とPT延長との関係



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

(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)

2.11 腎不全(クレアチニンクリアランス 15mL/min未満)の患者

(下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制)

2.11 腎不全(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)の患者

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

2.12 重度の腎障害(成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min未満[※]、小児ではeGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者

※:イグザレルト錠2.5mgでは成人の記載なし

8. 重要な基本的注意(抜粋)

(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。

腎機能低下例では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ります。詳細は12～14頁をご参照ください。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

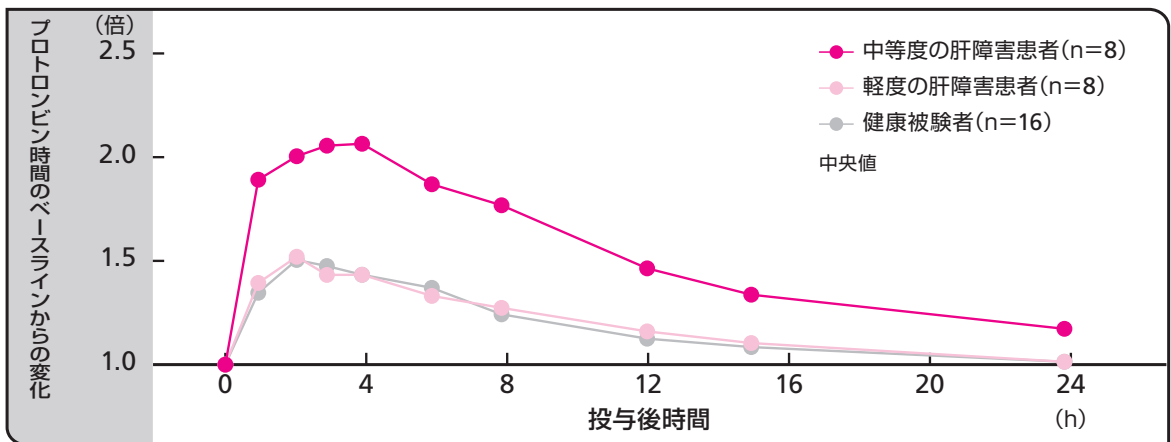
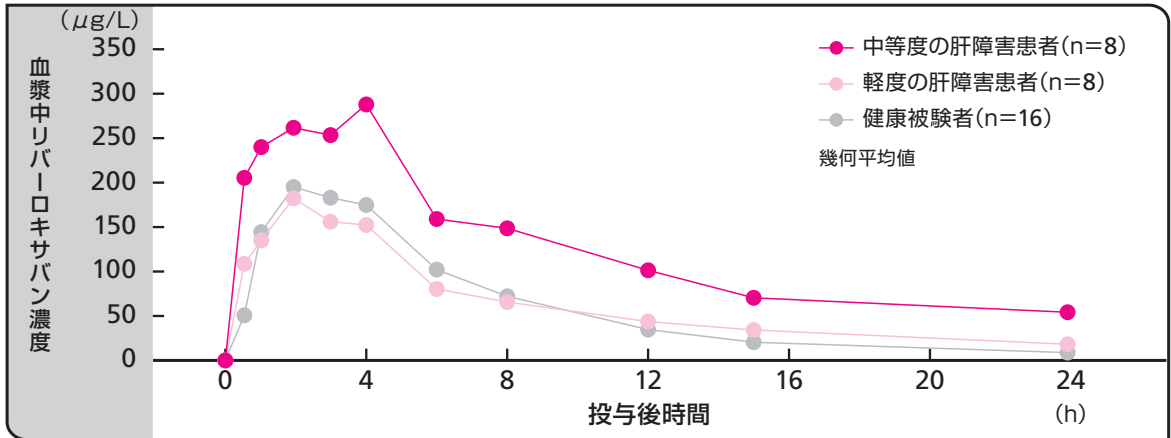
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の
注意/包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

4) 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)⁵²⁾

軽度の肝障害のある肝硬変患者 (Child-Pugh分類A, 8例) では, イグザレルト10mgを投与した際のAUC及びC_{max}はそれぞれ1.15倍及び0.97倍であり, プロトロンビン時間のベースラインからの変化は以下のとおりであった. 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患者での試験は実施していない. また, 肝機能障害を有する小児のデータは得られていない.

肝障害患者における血漿中濃度及びPTの推移



肝障害患者における薬物動態学的パラメータ

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)	1,746/42.39 (840.0-3,158)	3,510/59.07 (1,109-6,578)	1,516/33.44 (850.4-2,886)
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%(範囲) CL/f: 見かけ上の全身クリアランス Ae_{ur(0-48)}: 尿中排泄率
 方 法: 肝障害を有する外国人男女 (Child-Pugh分類A又はB) 及び健康成人男女32例を対象に, イグザレルト10mgを単回経口投与

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
- 2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者
 - 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
8. 重要な基本的注意(抜粋)
- (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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
- 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。
 - 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。

5) 小児における薬物動態

① 小児の急性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態(外国人小児データを含む)³²⁾

小児の急性静脈血栓塞栓症(VTE)患者(0~18歳未満)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた薬物動態解析による薬物動態パラメータ(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にイグザレルト20mg(日本人成人にイグザレルト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投与された。

小児の急性静脈血栓塞栓症患者における薬物動態パラメータ^{a)}

用法	1日1回		1日2回				1日3回		
	12歳以上 18歳未満	6歳以上 12歳未満	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か月以上 2歳未満	2歳以上 6歳未満	6か月以上 2歳未満	6か月 未満
例数	173	29	1	38	39	4	5	18	13
剤形	錠剤又は ドライシロップ		ドライ シロップ	錠剤又は ドライ シロップ	ドライシロップ		ドライシロップ		
AUC _{0-24,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	2,120 (26.4)	1,960 (31.8)	1,770	1,960 (32.0)	2,370 (42.2)	1,640 (49.4)	2,480 (30.9)	1,890 (34.4)	1,590 (29.6)
C _{max,ss} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	238 (20.0)	247 (23.1)	123	148 (25.5)	185 (31.8)	156 (39.8)	162 (25.4)	132 (27.2)	119 (24.1)
C _{trough,ss} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	20.7 (45.9)	15.4 (56.4)	30.5	27.5 (51.4)	30.6 (72.3)	12.6 (82.8)	41.2 (46.6)	26.2 (57.0)	18.5 (50.4)
t _{1/2} (h)	4.17 (19.1)	3.44 (21.6)	3.76	3.11 (18.4)	2.90 (25.1)	1.92 (19.6)	2.24 (15.9)	1.89 (21.3)	1.61 (17.8)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 母集団薬物動態モデルに基づく推定値

6. 用法及び用量(抜粋)

【イグザレルト錠10mg/15mg・イグザレルト細粒分包・イグザレルトOD錠】

〔静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕

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。

【イグザレルトドライシロップ小児用】

〔静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〕

通常、体重2.6kg以上12kg未満の小児にはリバーロキサバンとして0.8~3.0mg(詳細は7頁を参照)を1回量とし、1日3回経口投与する。

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

- 開発の経緯
- 特
- 徴
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意／包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

② Fontan手術後の小児患者における薬物動態(外国人小児データを含む)³⁸⁾

Fontan手術後の小児患者(2~8歳)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた薬物動態解析による曝露量(推定値)は、以下のとおりであった。国際共同第Ⅲ相試験では、非日本人成人にイグザレルト10mgを1日1回投与時の曝露量に相当するよう体重(7kg以上30kg未満)で調整した用法及び用量*でドライシロップとして投与された。

Fontan手術後の小児患者(2~8歳)における曝露量^{a)}

例数	76
AUC _{0-24, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	1,440(484.2-4,444)
C _{max, ss} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	109.0(39.7-287.1)
C _{trough, ss} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	22.8(6.4-104.7)

幾何平均値(範囲)

a)母集団薬物動態モデルに基づく推定値

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

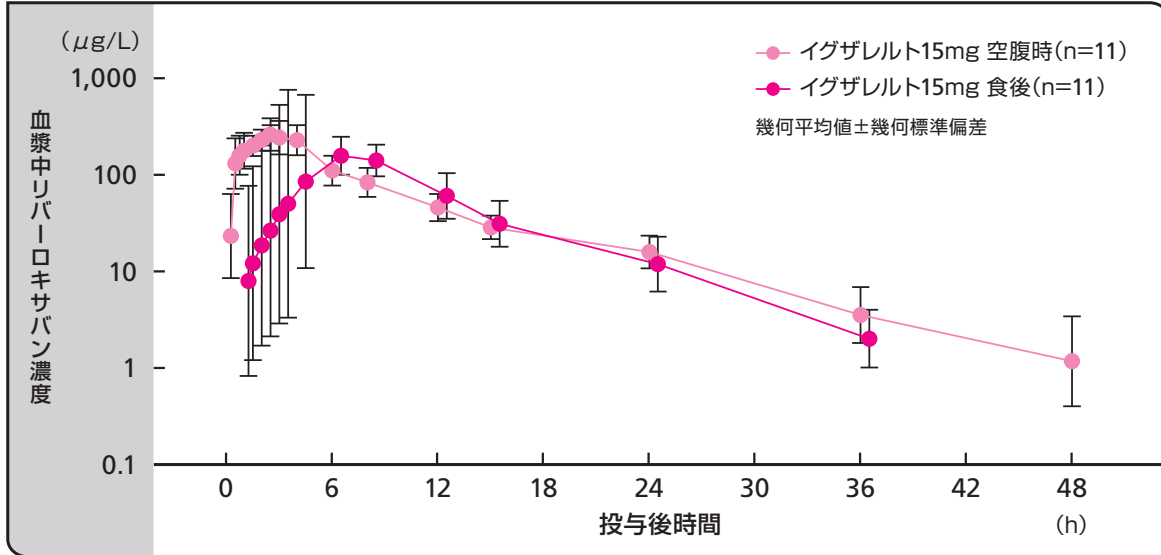
体重30kg以上のFontan手術後の小児患者(9歳以上)を対象とした臨床試験は実施していない。

体重30kg以上の小児に承認用法・用量(体重30~50kg未満の場合はイグザレルト7.5mg, 50kg以上の場合はイグザレルト10mgをそれぞれ1日1回)を投与した場合の曝露量を、Fontan手術後の小児患者(2~8歳)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び小児の急性VTE患者(18歳未満)を対象とした臨床試験の血漿中濃度を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより予測した。その結果、承認用法・用量を投与した場合の曝露量は非日本人成人にイグザレルト10mg1日1回投与時と同程度であった。

6) 食事の影響⁵³⁾

日本人健康成人男子11例に、イグザレルト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、食後投与時では t_{max} が1.5時間遅延した。

イグザレルト15mgを空腹時又は食後に投与した際の血漿中濃度推移(日本人健康成人男子)



イグザレルト15mgを空腹時又は食後に投与した際の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	空腹時 (n=11)	食後 (n=11)
AUC(µg·h/L)	2,042/26.95(1,196-2,816)	1,924/16.31(1,490-2,399)
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)

幾何平均値/幾何CV%(範囲)

*:中央値(範囲)

(参考)外国人データ⁵⁴⁾

健康成人男子24例に、イグザレルト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、食後投与時では t_{max} が0.5時間遅延した。

2. 吸収, バイオアベイラビリティ(外国人データ)⁵⁵⁾

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%、リバーロキサバン20mg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、リバーロキサバン20mg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。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。

3. 分布

1) 分布容積⁵⁶⁾

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析により推定された分布容積:平均43.8(L)(個体間変動63.6%)

2) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)⁵⁷⁾

ヒト血漿蛋白結合率は約92-95%であり、主にアルブミンに結合する。なお、小児でのリバーロキサバンの血漿蛋白結合に関する成績は得られていない。

3) 血液-脳関門通過性(ラット)^{58, 59)}

ラットに¹⁴C]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-∞}で0.149mg·eq·h/L)。

4) 血液-胎盤関門通過性(ラット)¹⁾

妊娠ラットに¹⁴C]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AUC₀₋₂₄は母動物の血液での濃度の約20%であった。

5) 乳汁への移行性(ラット)⁴⁾

分娩後ラットに¹⁴C]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-∞}は4.85及び11.1mg·eq·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。

6) その他の組織への移行性(ラット)^{58, 59)}

ラットに¹⁴C]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、それ以外の臓器・組織では低く、大部分が投与24時間後までに消失した。

6. 用法及び用量(成人)

[イグザレルト錠10mg/15mg・細粒分包・OD錠]

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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。

[イグザレルト錠2.5mg]

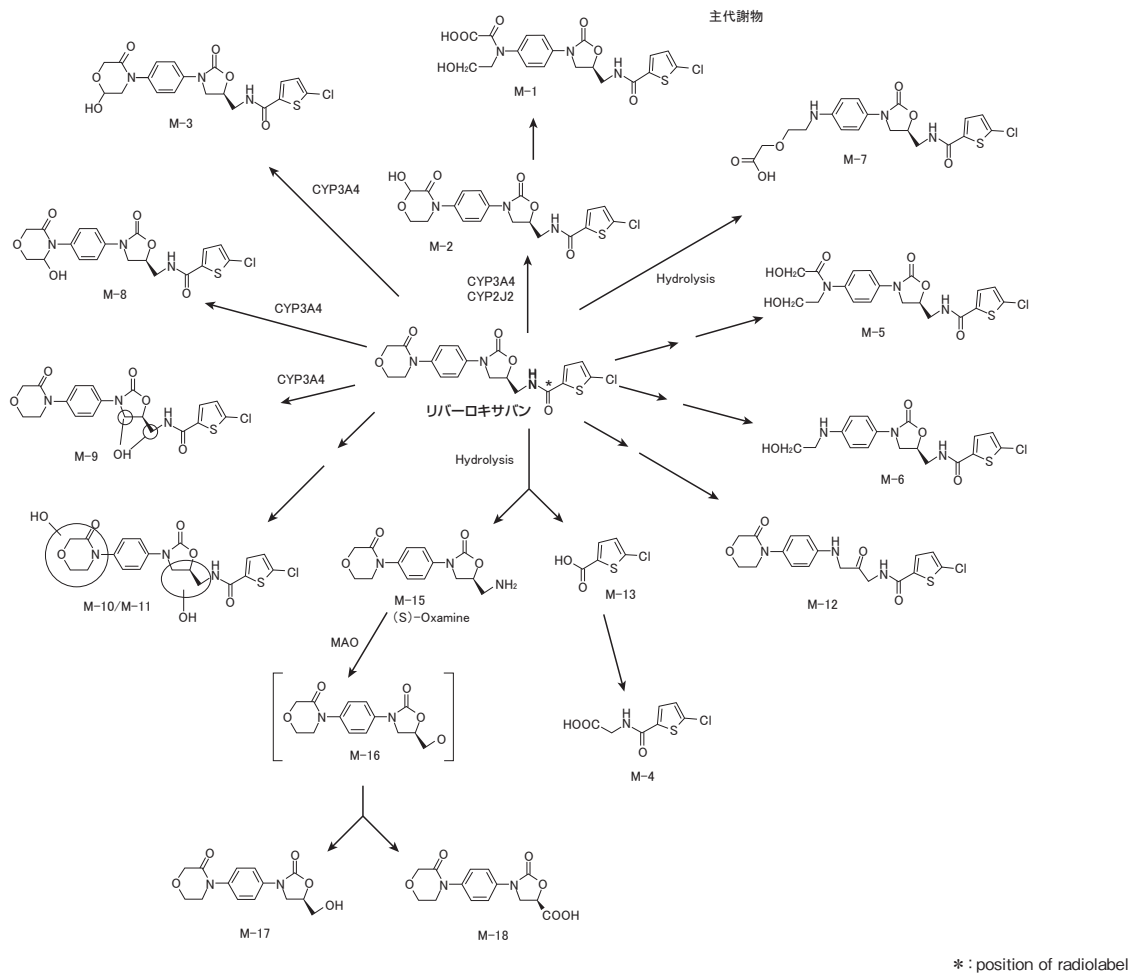
〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

4. 代謝(*in vitro*, 外国人データ)⁶⁰⁾

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。なお、代謝物に薬理活性は認められていない。また、小児でのリバーロキサバンの代謝に関する成績は得られていない。

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(*in vitro*及び*in vivo*試験から推定)



5. 排泄(外国人データ)⁶⁰⁾

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。なお、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。

マスバランス試験

健康成人男子4例に¹⁴C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。

1. 臨床薬理試験 【特記しない限り、錠剤を用いた成績である。】

1) 薬力学的パラメータへの影響⁴⁹⁾

日本人健康高齢男女36例を対象に、イグザレルト10, 15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与した際の薬力学的パラメータへの影響を検討したところ、イグザレルトは用量依存性に第Xa因子活性を阻害し、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)を延長させた。投与1日目と7日目における薬力学的パラメータは以下のとおりであった。

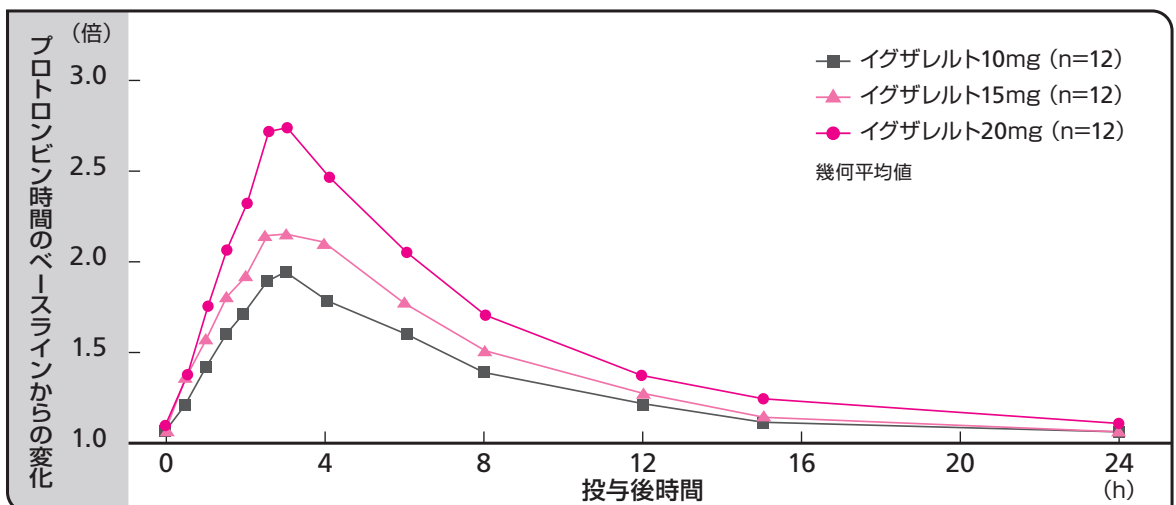
なお、イグザレルト投与後の薬力学的パラメータと血中濃度の推移は類似していた。

反復経口投与時の薬力学的パラメータの変化

用量	投与後日数	第Xa因子活性阻害率(%)	PT	aPTT
10mg	1日目	48±4 (40-54)	1.85±0.29 (1.40-2.33)	1.44±0.13 (1.22-1.62)
	7日目	51±4 (45-57)	2.10±0.35 (1.70-2.82)	1.55±0.18 (1.33-1.92)
15mg	1日目	60±5 (50-69)	2.25±0.28 (1.83-2.80)	1.81±0.21 (1.43-2.10)
	7日目	60±4 (51-67)	2.30±0.24 (1.93-2.77)	1.77±0.21 (1.41-2.14)
20mg	1日目	64±7 (53-76)	2.44±0.37 (1.94-3.12)	1.83±0.21 (1.52-2.22)
	7日目	65±7 (56-77)	2.88±0.46 (2.08-3.58)	1.80±0.25 (1.55-2.50)

平均値±標準偏差(範囲), n=12
ベースラインからの最大阻害率又は最大相対変化

PTのベースラインからの変化(投与7日目, 日本人健康高齢者)



対 象: 日本人健康高齢男女36例
方 法: イグザレルト10, 15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与し、薬力学的効果等を検討した。

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意/包装

関連情報

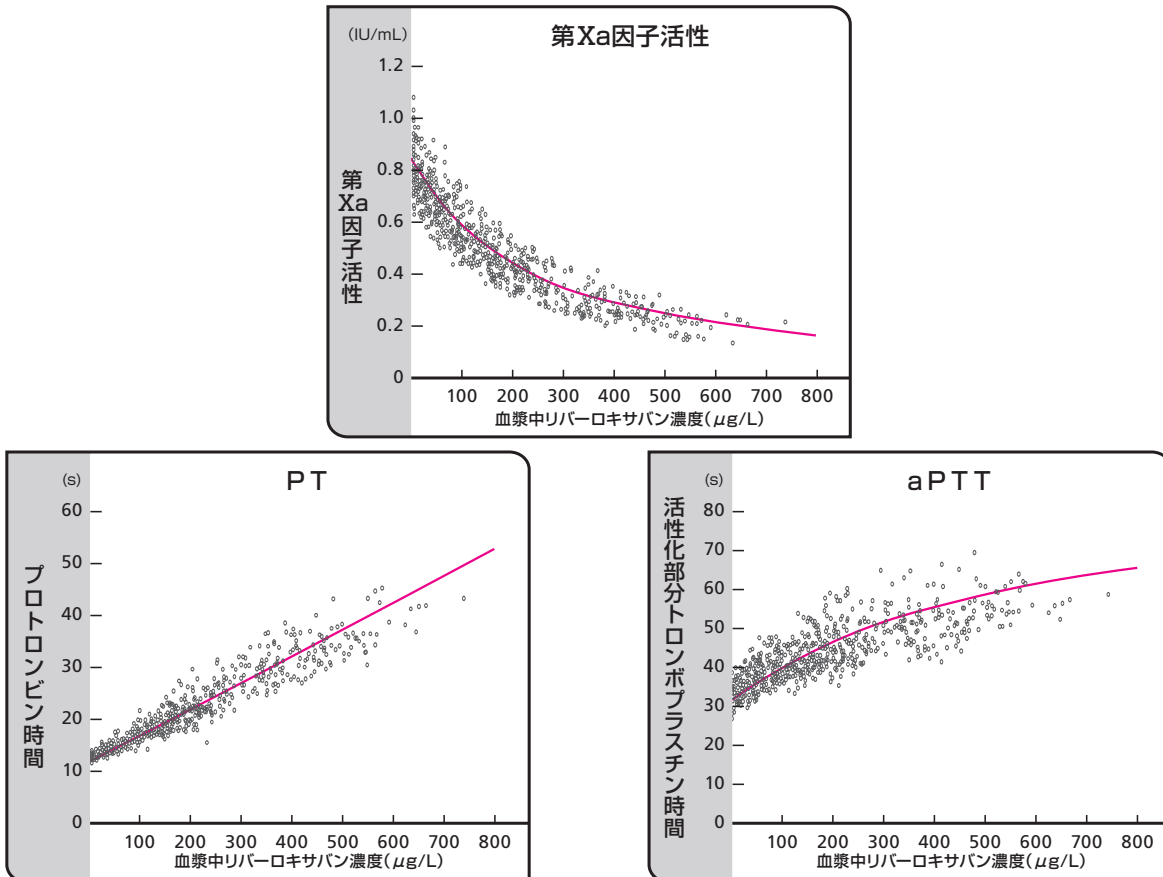
主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

2) イグザレルトの血中濃度と薬学的パラメータとの関係⁶¹⁾

日本人健康成人男子24例を対象に、イグザレルト10、20及び30mgを1日2回6日間食後に反復経口投与し、各測定時点における血漿中リバーロキサバン濃度と各薬学的パラメータとの関係を検討した。血漿中リバーロキサバン濃度が上昇するにしたがって、第Xa因子活性は低下し、PT及びaPTTは延長した。特にPTでその傾向が強かった。

血漿中リバーロキサバン濃度と薬学的パラメータとの関係(日本人健康成人男子)



対象: 日本人健康成人男子24例

方法: イグザレルト10、20及び30mgを1日2回6日間食後に反復経口投与。投与開始日及び6日目は、0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、15、24時間目に、2-5日目は、投与0時間目に採血し、第Xa因子活性、PT、aPTT等の薬学的パラメータを測定

6. 用法及び用量(成人)

【イグザレルト錠10mg/15mg・細粒分包・OD錠】

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

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

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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。

【イグザレルト錠2.5mg】

〈下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、成人にはリバーロキサバンとして2.5mgを1日2回経口投与する。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

3) 小児における薬力学的パラメータ

① 小児の急性静脈血栓塞栓症患者における薬力学的パラメータ(外国人小児データを含む)³²⁾

小児の急性静脈血栓塞栓症患者(0~18歳)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度, 並びに薬力学的パラメータとしてPT, aPTT及び抗第Xa因子活性を用いて, 薬物動態及び薬力学の関係を評価した結果, PT及びaPTTの結果は成人の参照集団の範囲内であった。

② Fontan手術後の小児患者における薬力学的パラメータ(外国人小児データを含む)³⁸⁾

Fontan手術後の小児患者(2~8歳)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の血漿中濃度, 並びに薬力学的パラメータとしてPT, aPTT及び抗第Xa因子活性を用いて, 薬物動態及び薬力学の関係を評価した結果, PT及びaPTTの結果は成人の参照集団の範囲内であった。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈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。

2. 非臨床試験

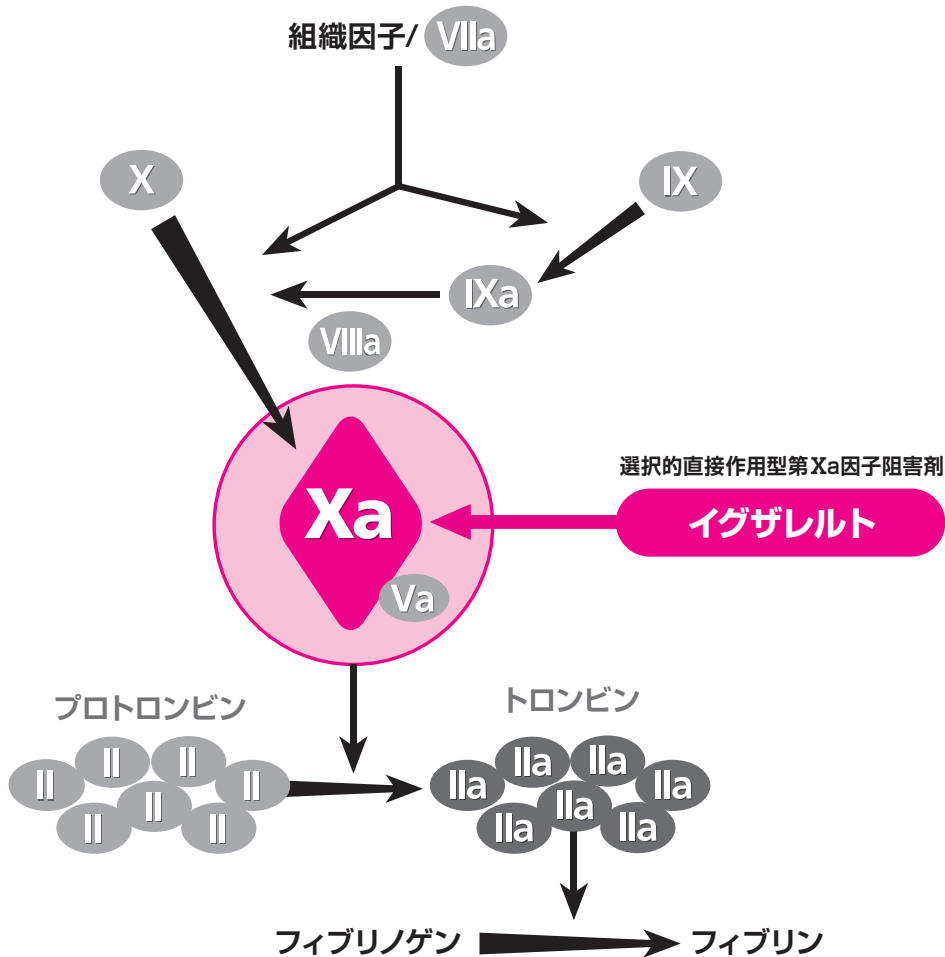
1) 作用機序⁶²⁾

62) Kubitz D et al.: Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 843-855.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

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1,000分子以上のトロンビンが生成される。

イグザレルトは、経口投与により、選択的かつ直接的に第Xa因子を阻害し、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。

イグザレルトの作用機序



2) 作用部位

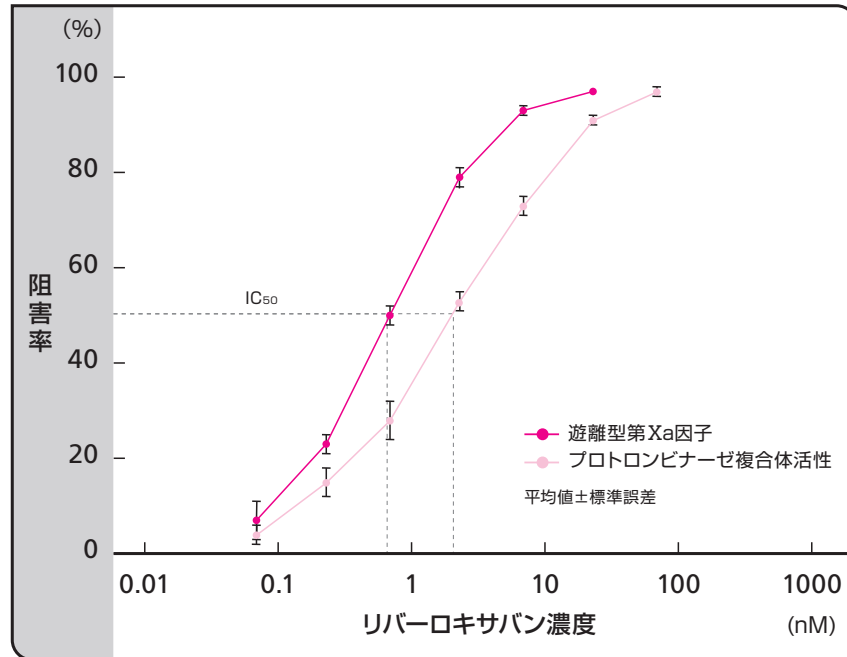
血漿中遊離型及びプロトロンビナーゼ複合体結合型の第Xa因子の活性部位を阻害する。

3) ヒト第Xa因子阻害作用 (*in vitro*)⁶³⁾

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

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、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阻害し、その50%阻害濃度 (IC₅₀) 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



承認時評価資料

4) 他のセリンプロテアーゼに対する選択的阻害作用 (*in vitro*)⁶³⁾

63)承認時評価資料: Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

リバーロキサバンは23及び69 μ M (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0.58 μ M (238 μ g/L, 15mg1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10,000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。

5) 抗凝固作用(*in vitro*)⁶³⁾

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

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 μ M及び0.69 μ M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

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

平均値 \pm 標準誤差(n=4-12)

6) 血栓症モデルにおける抗血栓作用(ラット, ウサギ, マウス)

① ラット機械的傷害誘発静脈及び動脈血栓症モデル⁶⁴⁾

ラット(Wistar)の頸静脈及び頸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(ED₅₀)は静脈で2mg/kg、動脈では10mg/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(%)*	
		頸静脈	頸動脈
リバーロキサバン(po)	1	40 \pm 7	12 \pm 15
	3	61 \pm 12	34 \pm 16
	10	80 \pm 5	51 \pm 14
エノキサパリン(iv)	1	44 \pm 8	20 \pm 20
	3	73 \pm 15	89 \pm 7
	10	71 \pm 17	88 \pm 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
平均値 \pm 標準誤差(n=18-20), *: %change of vehicle control

② ラット静脈うっ血性血栓症モデル^{63, 65)}

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

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ED₅₀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。

ラット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)**
リバーロキサパン(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	

リバーロキサパン, エノキサパリンはTF誘発約15分前に投与, —:実施せず
平均値±標準誤差(n=10), *: %change of vehicle control, **: vehicle controlの倍率

③ ラットAVシャントモデル^{63, 66)}

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

ラット(Wistar)頸動静脈(AV)シャントモデルを用いて, リバーロキサパ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。リバーロキサパ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ED₅₀は5mg/kgであった。また, リバーロキサパンは血栓形成抑制のED₅₀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。

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)**	第Xa因子活性抑制 (%)*	TAT抑制 (%)*
リバーロキサパン(po)	1	-14±7	nd	1.71±0.16	26±9
	2	16±5	1.12±0.05	1.80±0.09	51±10
	3	41±7	nd	2.38±0.20	75±14
	6	51±6	1.40±0.02	3.66±0.36	78±4
	10	73±2	1.77±0.07	5.06±0.14	105±4
	エノキサパリン(sc)	3	13±7	1.00±0.02	—
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	

リバーロキサパンは麻酔60, 90分前に経口投与, エノキサパリンは60分前に皮下投与, 平均値±標準誤差(n=5-18)
*: %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^{63, 67)}

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
 COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

ウサギ(NZW)頸動静脈(AV)シャントモデルを用いて、リバーロキサパ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。リバーロキサパンは経口投与において、血栓形成を抑制し、そのED₅₀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、本剤の血栓形成抑制ED₅₀である0.6mg/kgで、第Xa因子活性を約90%阻害するが、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パンは用量依存的に血栓形成を抑制し、そのED₅₀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 (%)*
リバーロキサパン(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
リバーロキサパン(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	—	—	—

リバーロキサパンは処置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皮下投与。
 平均値±標準誤差(n=5-12), *: %change of vehicle control, **: vehicle controlの倍率, nd: not determined, —: 実施せず

⑤ マウス組織因子(TF)誘発血栓塞栓症モデル⁶⁸⁾

マウス(NMRI)組織因子(TF)誘発血栓塞栓症モデルを用いて、リバーロキサパン(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。

リバーロキサパンは、用量依存的にマウスの生存率を増加させ、ED₅₀は0.32mg/kgであった。

⑥ ラット組織因子(TF)誘発凝固亢進モデル⁶⁹⁾

ラット(Wistar)組織因子(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パン(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。

リバーロキサパンは、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。

7) 止血に及ぼす影響(ラット)^{63, 70)}

63)承認時評価資料:Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
 COI: 著者にバイエルの社員が含まれる。

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ED₅₀を超える6及び10mg/kgで出血時間は約2倍-3倍の延長が認められた。

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	0.96±0.06	1.14±0.02	1.99±0.12
	6	2.06±0.23	1.04±0.02	4.35±0.73
	10	2.73±0.17	1.39±0.06	3.59±0.34
エノキサパリン(sc)	3	1.01±0.03	1.97±0.12	—
	10	1.95±0.19	3.27±0.18	
	30	2.3 ^b	3.90±0.19	

平均値±標準誤差(n=10), a: vehicle controlの倍率, b:出血時間>600秒(9例), —:実施せず

8) 血小板凝集への影響(*in vitro*)⁷¹⁾

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用量においても血小板凝集に影響を及ぼさなかった。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び
毒性試験
有効成分に
関する
理化学的
知見
製剤学的
事項
取扱上の
注意/包装
関連情報
主要文献
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意／包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

1. 安全性薬理試験⁷²⁾

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)	本剤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)	本剤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)	本剤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〕	—	本剤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)	本剤による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)	本剤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)	本剤による影響は認められなかった
	本剤の吸収に及ぼす 活性炭の影響	ラット (Wistar, 約8週齢)	10 (mg/kg) 〔経口〕	雄(3)	活性炭の投与により, 本剤血漿中濃度のC _{max} 及びAUC ₀₋₂₄ 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本剤による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〕	—	本剤による影響は認められなかった

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験(マウス, ラット)⁷³⁾

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	試験項目	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(マウス, ラット, イヌ)⁷⁴⁾

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。

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)
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, 1,250, 2,500, 5,000* [経口(混餌)]	雄: 5,000*/雌: 5,000* 毒性所見は認められなかった
	13週間	0, 60, 300, 1,500 [経口(微粉碎)]	雄: 1,500/雌: 1,500 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, 1,500 [経口(微粉碎)]	雄: 1,500/雌: 1,500 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

3) 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)⁷⁵⁾

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したが、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)²⁾

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。

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以上の群に赤色陰排泄物を認め、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。

いずれの動物種においても、リバーロキサバンによる催奇形性は認められなかった。

*: 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)³⁾

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。

開発の経緯
特
徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
注意/包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験^{76~78)}

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。

② がん原性試験^{79, 80)}

雌雄マウス(CD1, 各n=60)並びに雌雄ラット(Wistar, 各n=60)に, リバーロキサパン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。

③ 免疫毒性⁸¹⁾

該当資料なし
(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(Plaque形成細胞アッセイ)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。

④ 抗原性

該当しない

⑤ 光毒性⁸²⁾

本剤の光毒性をマウス線維芽細胞(3T3, A31)を用いた紫外線(5J/cm²)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50%有効濃度(EC₅₀)と非照射対照細胞のEC₅₀の比率として光毒性係数(Photo-irritation-factor:PIF)で評価した。その結果, 本剤250µg/mLの最高濃度においても紫外線照射の有無にかか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, 本剤に光毒性はないと考えられた。

⑥ 局所刺激性

該当しない

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

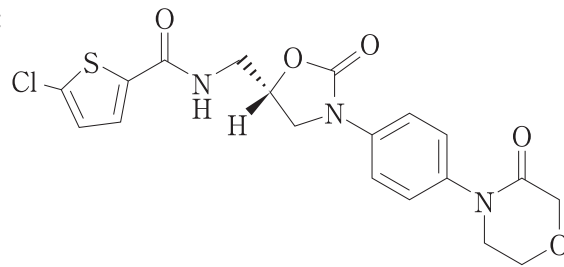
関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

化学構造式：



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

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

分子式：C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

分子量：435.88

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

IX. 製剤学的事項

1. 製剤の安定性

イグザレルト錠 2.5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/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)	8.7時間 ^b	規格内
	温度	80°C	ポリエチレン 容器(開放)	12ヵ月	12ヵ月で個々の類縁物質が増加 (規格内)し、類縁物質の総量が わずかに規格外となった
	湿度	25°C/80%RH		24ヵ月	

a 照度150klx, 近紫外放射エネルギー63.1Wh/m²

b 総照度130万lx・h, 総近紫外放射エネルギー547W・h/m²

測定項目: 性状, 類縁物質, 溶出性, 含量等

イグザレルト錠 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°C/60%RH	PTP 包装	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/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°C	ポリエチレン 容器(開放)	12ヵ月	規格内
	湿度	25°C/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

イグザレルト細粒分包

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PET/PE袋	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	PET/PE袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光	昼光色蛍光ランプ D ₆₅	シャーレ (開放)	600時間 ^a	規格内
	温度	80°C	PET/PE袋	1ヵ月	規格内
	湿度	25°C/80%RH	シャーレ (開放)	1ヵ月	規格内

a 総照度122.5万lx・h, 総近紫外放射エネルギー389W・h/m²

測定項目: 性状, 類縁物質, 溶出性, 含量等

イグザレルトOD錠

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP包装 +アルミニウム袋	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	PTP包装 +アルミニウム袋	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°C	PTP包装 +アルミニウム袋	1ヵ月	規格内
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放) PTP包装	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 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

イグザレルトドライシロップ小児用

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光 (顆粒・ 懸濁液)	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	17時間 ^a	規格内	
	温度 ^b	50°C		2週間	性状(色)の変化を認めた(規格内)
		60°C	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	2週間	性状(色)の変化を認めた(規格内)
		80°C	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	2週間	性状(色)の変化及び安息香酸 ナトリウムの減少を認めた (規格内)
		-20°C		1ヵ月	規格内
	湿度 ^b	25°C/80%RH	褐色ガラス瓶 及び ポリプロピレン キャップ	6ヵ月	規格内
		30°C/75%RH			
40°C/75%RH		褐色ガラス瓶 (開放)	2ヵ月	規格内	

a 総照度132万lx・h, 総近紫外放射エネルギー634W・h/m²

b イグザレルトドライシロップ小児用51.7mgで実施
測定項目: 性状, 懸濁性, 類縁物質, 溶出性, 含量, pH等

X. 取扱い上の注意

1. 貯法

室温保存

2. 有効期間

イグザレルト錠：36ヵ月
イグザレルト細粒分包：36ヵ月
イグザレルトOD錠：36ヵ月

イグザレルトドライシロップ小児用：36ヵ月

XI. 包装

〈イグザレルト錠2.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈イグザレルト錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10],

500錠[10錠(PTP)×50],

500錠[瓶,バラ]

〈イグザレルト錠15mg〉

100錠[10錠(PTP)×10],

500錠[10錠(PTP)×50],

500錠[瓶,バラ]

〈イグザレルト細粒分包10mg〉

90包[3包×30]

〈イグザレルト細粒分包15mg〉

90包[3包×30]

〈イグザレルトOD錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10],

140錠[14錠(PTP)×10],

500錠[10錠(PTP)×50]

〈イグザレルトOD錠15mg〉

100錠[10錠(PTP)×10],

140錠[14錠(PTP)×10],

500錠[10錠(PTP)×50]

〈イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg〉

1瓶

飲料水計量器具1本,アダプター1個,ピペット
(1mL, 2.5mL, 5mL)各2本を同梱

〈イグザレルトドライシロップ小児用103.4mg〉

1瓶

飲料水計量器具1本,アダプター1個,ピペット
(5mL, 10mL)各2本を同梱

XII. 関連情報

		イグザレルト錠2.5mg
承認番号		30400AMX00209000
承認年月日		2022年6月20日 ^{※1}
効能又は効果 追加承認年月日		小児:2023年11月24日 ^{※2}
国際誕生年月日		2008年9月15日
薬価基準収載年月		2022年8月
販売開始年月		2022年10月
投薬期間制限医薬品に 関する情報		本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
再審査期間満了年月日		成人:2026年6月19日(4年) ^{※1} 小児:2027年11月23日(4年) ^{※2}
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。

		イグザレルト錠10mg/15mg	イグザレルト細粒分包	イグザレルトOD錠
承認番号	10mg	22400AMX00042000	22700AMX01028000	30200AMX00759000
	15mg	22400AMX00041000	22700AMX01027000	30200AMX00760000
承認年月日		2012年1月18日 ^{※3}	2015年9月28日 ^{※3}	2020年8月6日 ^{※3, ※4}
効能又は効果 追加承認年月日		成人:2015年9月24日 ^{※4} 小児:2021年1月22日 ^{※4} 2023年11月24日 ^{※2}	成人:2015年12月2日 ^{※4} 小児:2021年1月22日 ^{※4} 2023年11月24日 ^{※2}	小児:2021年1月22日 ^{※4} 2023年11月24日 ^{※2}
国際誕生年月日		2008年9月15日		
薬価基準収載年月		2012年4月	2015年11月	2020年12月
販売開始年月		2012年4月	2015年12月	2021年1月
投薬期間制限医薬品に 関する情報		本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。		
再審査期間満了年月日		成人:2020年1月17日(8年)(終了) 小児:2025年1月21日(4年) ^{※4} 2027年11月23日(4年) ^{※2}		
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。*		

		イグザレルトドライシロップ小児用	
承認番号	51.7mg	30300AMX00015000	
	103.4mg	30300AMX00016000	
承認年月日		2021年1月22日 ^{※4}	
効能又は効果 追加承認年月日		小児:2023年11月24日 ^{※2}	
国際誕生年月日		2008年9月15日	
薬価基準収載年月		2021年4月	
販売開始年月		2021年7月	
投薬期間制限医薬品に 関する情報		本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。	
再審査期間満了年月日		小児:2025年1月21日(4年) ^{※4} 2027年11月23日(4年) ^{※2}	
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。	

※1: 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(成人)

※2: Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

※3: 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)

※4: 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)の治療及び再発抑制

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

XIII. 主要文献

- 1) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[妊娠ラットにおける胎盤通過性]
- 2) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験]
- 3) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験]
- 4) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁中分泌]
- 5) Brodsky S et al.: J Am Soc Nephrol 2018; 29: 2787-2793.
- 6) Zakrocka I et al.: Adv Clin Exp Med 2022; 31: 165-173.
- 7) Pengo V et al.: Blood 2018; 132: 1365-1371.
- 8) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験1]
- 9) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験2]
- 10) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅱ相試験3]
- 11) 承認時評価資料: Tanigawa T et al.: Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 59-70.
- 12) 承認時評価資料: Hori M et al.: Circ J 2012; 76: 2104-2111.
- 13) Tanahashi N et al.: J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 1317-1325.
- 14) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験]
- 15) 承認時評価資料: Patel MR et al.: N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
- 16) 承認時評価資料: Agnelli G et al.: Circulation 2007; 116: 180-187.
- 17) 承認時評価資料: Buller HR et al.: Blood 2008; 112: 2242-2247.
- 18) 承認時評価資料: Prins MH et al.: Thromb J 2013; 11: 21.
- 19) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験]
- 20) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験]
- 21) 承認時評価資料: The EINSTEIN-PE Investigators.: N Engl J Med 2012; 366: 1287-1297.
- 22) 承認時評価資料: The EINSTEIN Investigators.: N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510.
- 23) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[症候性深部静脈血栓症患者又は症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相長期投与試験]
- 24) 承認時評価資料: Yamada N et al.: Thromb J 2015; 13: 2.
- 25) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験]
- 26) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験]
- 27) Hull RD et al.: Am J Med 2005; 118: 456-464.
- 28) Gómez-Outes A et al.: J Thromb Haemost 2004; 2: 1581-1587.
- 29) Prandoni P et al.: Ann Intern Med 2002; 137: 955-960.
- 30) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[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(副作用)]
- 31) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[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(副作用)]
- 32) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[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]
- 33) 承認時評価資料: Lensing AWA et al.: Thromb J 2018; 16: 34.
- 34) 承認時評価資料: Male C et al.: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27.
- 35) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[症候性末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験]
- 36) 承認時評価資料: Capell WH et al.: Am Heart J 2018; 199: 83-91.
- 37) 承認時評価資料: Bonaca MP et al.: N Engl J Med 2020; 382: 1994-2004.
- 38) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[Fontan手術後の2～8歳の小児を対象とした第Ⅲ相試験]
- 39) 承認時評価資料: Pina LM et al.: Am Heart J 2019; 213: 97-104.
- 40) 承認時評価資料: McCrindle BW et al.: J Am Heart Assoc 2021; 10: e021765.
- 41) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子における単回投与試験]

開発の経緯

特

徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意/包装

関連情報

主要文献

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

- 42) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[リバーロキサパン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]
- 43) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子における細粒剤15mgと錠15mgとの生物学的同等性試験]
- 44) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子における細粒剤10mgと錠10mgとの生物学的同等性試験]
- 45) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子におけるOD錠15mgと錠15mgとの生物学的同等性試験]
- 46) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子におけるOD錠10mgと錠10mgとの生物学的同等性試験]
- 47) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子におけるドライシロップ15mgと錠剤15mgとの生物学的同等性試験]
- 48) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[生物薬剤学試験及び関連する分析法]
- 49) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康高齢男女における反復投与試験]
- 50) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定]
- 51) 承認時評価資料: Kubitz D et al.: Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 703-712.
- 52) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[肝障害患者における薬物動態(外国人データ)]
- 53) バイエル薬品社内資料[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]
- 54) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[10mg錠を用いた食事の影響試験(外国人データ)]
- 55) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[絶対的バイオアベイラビリティ試験(外国人データ)]
- 56) 承認時評価資料: Kaneko M et al.: Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 321-331.
- 57) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[血漿蛋白結合に関する検討(*in vitro*)]
- 58) 承認時評価資料: Weinz C et al.: Xenobiotica 2005; 35: 891-910.
- 59) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットにおける臓器・組織分布]
- 60) 承認時評価資料: Weinz C et al.: Drug Metab Dispos 2009; 37: 1056-1064.
- 61) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[日本人健康成人男子における反復投与試験]
- 62) Kubitz D et al.: Expert Opin Investig Drugs 2006; 15: 843-855.
- 63) 承認時評価資料: Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.
- 64) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラット機械的傷害誘発血栓症モデルに対する作用]
- 65) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラット静脈うっ血性血栓症モデルに対する作用]
- 66) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットAVシャントモデルに対する作用]
- 67) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ウサギAVシャントモデルに対する作用]
- 68) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[マウスTF誘発血栓塞栓症モデルに対する作用]
- 69) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットTF誘発凝固亢進モデルに対する作用]
- 70) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラット尾出血モデルに対する作用]
- 71) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[血小板凝集に及ぼす影響]
- 72) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験]
- 73) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[単回投与毒性試験]
- 74) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[反復投与毒性試験]
- 75) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[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]
- 76) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[細菌を用いる復帰変異原性試験]
- 77) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[チャイニーズハムスターV79細胞を用いる染色体異常試験]
- 78) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[小核試験]
- 79) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[マウスにおけるがん原性試験]
- 80) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[ラットにおけるがん原性試験]
- 81) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[PEG6000溶融共沈体のラット13週間強制経口投与試験]
- 82) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[3T3NRUを用いる*in vitro*光毒性試験]

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

1. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

2. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先:バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

お問い合わせ先:バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター
フリーダイヤル 0120-106-398
受付時間:9:00~17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)



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。

イグザレルト錠10mg/15mg
電子添文



(01)14987341109681

イグザレルト錠2.5mg
電子添文



(01)14987341114012

イグザレルトOD錠10mg/15mg
電子添文



(01)14987341113350

イグザレルト細粒分包10mg/15mg
電子添文



(01)14987341110717

イグザレルトドライシロップ小児用
電子添文



(01)14987341113787

「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)

PP-XAR-JP-4045-20-11