

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤
リバーロキサバン錠
処方箋医薬品^{注)}

イグザレルト[®]錠・OD錠・細粒分包
10mg 15mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2021年1月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「効能又は効果」及び「用法及び用量」に係る一部変更承認に伴い、「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては「使用上の注意」に十分ご留意賜りますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要すると思われるので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂の概要

改訂項目	改訂概要
4.効能又は効果 6.用法及び用量	小児の静脈血栓塞栓症(VTE)の治療及び再発抑制の効能又は効果、用法及び用量が承認されたことから追記しました。また、小児の効能又は効果にあわせて、成人の効能又は効果の記載を整備しました。
2.禁忌 9.2 腎機能障害患者	小児のVTEにおいても成人と同様に重度の腎機能障害のある患者に対しては禁忌、中等度の腎機能障害のある患者に対しては投与の適否を慎重に検討することとしました。
5.効能又は効果に関連する注意	小児のVTEでは、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を追記しました。
7.用法及び用量に関連する注意	小児の体重に応じて選択すべき製剤について追記しました。
8.重要な基本的注意	本剤からワルファリンへの切り替えについて、小児のVTEを対象とした国際共同第Ⅲ相試験における切り替え方法を追記しました。 また、小児に対しては、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を追記しました。
9.1 合併症・既往歴等のある患者	出血リスクが高い患者の「止血障害のある患者」として、「血小板減少症等」を追記しました。
9.7 小児等	小児のVTEで有効性・安全性を検討していない患者群に関する注意を追記しました。
10.2 併用注意	フルコナゾール等との併用時には、小児のVTEでも減量を考慮することとしました。
11.副作用	既承認適応症と小児のVTEの第Ⅲ相試験の副作用を合算して頻度を更新しました。
13.過量投与	「処置」の項の消失半減期について小児のデータを追記しました。

上記以外の改訂は記載整備です。

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 296(2021年2月)に掲載される予定です。

最新の添付文書情報及び医薬品安全対策情報(DSU)は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

II. 「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 効能又は効果</p> <p><u>成人</u></p> <p>○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</p> <p>○<u>静脈血栓塞栓症</u>（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制</p> <p><u>小児</u></p> <p>○<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u></p>	<p>4. 効能又は効果</p> <p>○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</p> <p>○<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u></p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p><u>成人</u></p> <p>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。</p> <p><u>小児</u></p> <p>通常、<u>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。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>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。</p>

_____ : 下線部追加改訂箇所

III. 「使用上の注意」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 警告</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>1.1 省略</p> <p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>1.2 <u>成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。</u></p> <p>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。</p>	<p>1. 警告</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>1.1 省略</p> <p>〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>1.2 深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。</p> <p>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。<u>深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が、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。</u></p>

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉</p> <p>2. 1～2. 5 省略</p> <p>2. 6 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者 [10. 1、16. 7. 1 参照]</p> <p>2. 7～2. 10 省略</p> <p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>2. 11 重度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、小児では eGFR 30mL/min/1. 73m² 未満）のある患者 [9. 2. 1、9. 2. 2、16. 6. 1 参照]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉</p> <p>2. 1～2. 5 省略</p> <p>2. 6 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）、オムビタズビル、パリタプレビル、リトナビルを投与中の患者 [10. 1、16. 7. 1 参照]</p> <p>2. 7～2. 10 省略</p> <p>〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>2. 11 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者 [9. 2. 1、9. 2. 2、16. 6. 1 参照]</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>5. 1 成人では、<u>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。</u></p> <p>5. 2 小児では、<u>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。</u></p> <p>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。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>5. 1 ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、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。</p> <p>5. 2 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈<u>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</u>〉</p> <p>7. 1～7. 2 省略</p> <p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>7. 3 体重 30kg 未満の小児等に投与する場合は、<u>リバーロキサバンドライシロップを使用すること。</u> (以下、錠剤のみ記載) <u>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。</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈<u>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</u>〉</p> <p>7. 1～7. 2 省略</p>
<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉</p> <p>8. 1～8. 5 省略</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">省略</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。<u>（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを2日間併用した後にPT-INRを測定し、2. 0以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）</u>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。 <p style="text-align: center;">省略</p> <p>8. 7～8. 8 省略</p>	<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉</p> <p>8. 1～8. 5 省略</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">省略</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。 <p style="text-align: center;">省略</p> <p>8. 7～8. 8 省略</p>

改訂後	改訂前
<p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>8. 9 本剤の投与期間については、症例ごとの<u>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）</u>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〕</p> <p>8. 10 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。</p> <p>8. 11 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〕</p> <p>8. 12 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。</p> <p>8. 13 小児に本剤を使用する場合、<u>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。</u></p>	<p>〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>8. 9 特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。</p> <p>8. 10 本剤の投与期間については、症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと。</p> <p>8. 11 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〕</p> <p>8. 12 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。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9. 1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9. 1. 1 出血リスクが高い患者</p> <p>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〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・止血障害のある患者（<u>血小板減少症等</u>） <p>以下省略</p> <p>9. 1. 2～9. 1. 3 省略</p> <p>9. 2 腎機能障害患者</p> <p>9. 2. 1 腎不全の患者</p> <p>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、<u>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。</u>〔2. 10、2. 11、16. 6. 1参照〕</p> <p>9. 2. 2 重度の腎障害患者</p> <p>〈<u>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</u>〉</p> <p>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、<u>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。</u>〔7. 2、16. 6. 1参照〕</p> <p>〈<u>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>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、<u>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。</u>また、小児等を対象とした臨床試験では、<u>eGFRが30mL/min/1. 73m²未満の患者は除外されている。</u>〔2. 11、16. 6. 1参照〕</p> <p>9. 2. 3 中等度の腎障害のある患者</p> <p>本剤投与の適否を慎重に検討すること。成人では<u>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。</u>〔7. 1、16. 6. 1参照〕</p> <p>9. 3～9. 6 省略</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9. 1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9. 1. 1 出血リスクが高い患者</p> <p>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〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・止血障害のある患者 <p>以下省略</p> <p>9. 1. 2～9. 1. 3 省略</p> <p>9. 2 腎機能障害患者</p> <p>9. 2. 1 腎不全の患者（クレアチンクリアランス15mL/min未満）</p> <p>投与しないこと。国内外第Ⅲ相試験において除外されている。〔2. 10、2. 11、16. 6. 1参照〕</p> <p>9. 2. 2 重度の腎障害患者（クレアチンクリアランス15～29mL/min）</p> <p>〈<u>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</u>〉</p> <p>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相試験において除外されている。〔7. 2、16. 6. 1参照〕</p> <p>〈<u>深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制</u>〉</p> <p>投与しないこと。国内外第Ⅲ相試験において除外されている。〔2. 11、16. 6. 1参照〕</p> <p>9. 2. 3 腎障害のある患者（クレアチンクリアランス30～49mL/min）</p> <p>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〕</p> <p>9. 3～9. 6 省略</p>

改訂後	改訂前																											
<p>9.7 小児等 <u>〈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〉</u> 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <u>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉</u> 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</p> <p>9.8 省略</p>	<p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 省略</p>																											
<p>10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="167 772 805 1489"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td>コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.7参照]</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]	省略	省略	コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.7参照]	省略	省略	省略			<p>10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="833 772 1463 1870"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） インジナビル（タリキシバン） サキナビル（インビラゼ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td>オムビタズビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴァイクラックス） [2.6参照]</td> <td>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。</td> <td>CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害により、クリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [2.7参照]</td> <td>省略</td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） インジナビル（タリキシバン） サキナビル（インビラゼ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]	省略	省略	オムビタズビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴァイクラックス） [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 及び P-糖タンパクの強力な阻害により、クリアランスが減少する。	コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [2.7参照]	省略	省略	省略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]	省略	省略																										
コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） [2.7参照]	省略	省略																										
省略																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） インジナビル（タリキシバン） サキナビル（インビラゼ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ネルフィナビル（ビラセプト） [2.6、16.7.1参照]	省略	省略																										
オムビタズビル・パリタプレビル・リトナビル（ヴァイクラックス） [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 及び P-糖タンパクの強力な阻害により、クリアランスが減少する。																										
コビスタットを含有する製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス） [2.7参照]	省略	省略																										
省略																												

改訂後			改訂前		
10.2 併用注意（併用に注意すること）			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
省略			省略		
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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、 <u>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、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制</u> 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。	省略	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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓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。	省略
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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、 <u>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、並びに成人の深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制</u> 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。	省略	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。深部静脈血栓症又は肺血栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓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。	省略
省略			省略		

改 訂 後	改 訂 前																																																																						
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 出血</p> <p>頭蓋内出血 (0.09%)、脳出血 (0.07%)、出血性卒中 (0.07%)、眼出血 (0.24%)、網膜出血 (0.08%)、直腸出血 (1.26%)、胃腸出血 (0.74%)、メレナ (0.53%)、上部消化管出血 (0.37%)、下部消化管出血 (0.21%)、出血性胃潰瘍 (0.14%)、関節内出血 (0.16%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血 (0.01%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止すること。</p> <p>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]</p> <p>11.1.2~11.1.4 省略</p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 出血</p> <p>頭蓋内出血 (0.09%)、脳出血 (0.08%)、出血性卒中 (0.07%)、眼出血 (0.25%)、網膜出血 (0.08%)、直腸出血 (1.31%)、胃腸出血 (0.78%)、メレナ (0.54%)、上部消化管出血 (0.38%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.14%)、関節内出血 (0.17%)、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血 (0.01%) 等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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。</p> <p>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]</p> <p>11.1.2~11.1.4 省略</p>																																																																						
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">1~10% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">0.1~1% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">0.1% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">頻度 不明</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>結膜出血</td> <td></td> <td>耳出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>月経過多</td> <td>性器出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>挫傷</td> <td>創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労</td> <td>限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱、硬膜下血腫</td> <td></td> </tr> </table>		1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明	省略					感覚器	結膜出血		耳出血		省略					生殖器	月経過多	性器出血			省略					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		<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">1~10% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">0.1~1% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">0.1% 未満</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">頻度 不明</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>結膜出血</td> <td>耳出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td>性器出血、月経過多</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>挫傷</td> <td>創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫</td> <td>限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱</td> <td></td> </tr> </table>		1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明	省略					感覚器	結膜出血	耳出血			省略					生殖器		性器出血、月経過多			省略					その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱	
	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明																																																																			
省略																																																																							
感覚器	結膜出血		耳出血																																																																				
省略																																																																							
生殖器	月経過多	性器出血																																																																					
省略																																																																							
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																																																																				
	1~10% 未満	0.1~1% 未満	0.1% 未満	頻度 不明																																																																			
省略																																																																							
感覚器	結膜出血	耳出血																																																																					
省略																																																																							
生殖器		性器出血、月経過多																																																																					
省略																																																																							
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、疲労、硬膜下血腫	限局性浮腫、倦怠感、創部分泌、発熱																																																																				
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 省略</p> <p>13.2 処置</p> <p>抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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] <p>以下省略</p>	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 省略</p> <p>13.2 処置</p> <p>抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。消失半減期は5~13時間である。[16.1.1、16.1.2参照] <p>以下省略</p>																																																																						

_____ : 下線部追加改訂箇所

==== : 二重線削除箇所

■ : 頻度の欄変更

Ⅲ. 改訂理由

今回の改訂はすべて自主改訂によるものです。

● 「1.警告」の項

成人のVTE患者に対する注意事項と、成人及び小児のVTE患者に対する注意事項とを書き分け、
効能又は効果の変更に伴い記載を整備致しました。

● 「2.禁忌」、「9.2 腎機能障害患者」の項

成人の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能正常の被験者と比較して、
軽度（クレアチニンクリアランス 50～79mL/min）、中等度（30～49mL/min）、重度（クレアチニ
ンクリアランス 30mL/min 未満）の腎機能障害患者では、AUCがそれぞれ 1.49、1.66、1.79 倍に
上昇しました。小児のVTE患者を対象とした臨床試験では、重度（eGFR 30mL/min/1.73m² 未満）
の腎機能障害患者は除外されており、中等度（eGFR 30～60mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者は 4
例のみでした。軽度（eGFR 60mL/min/1.73m² 以上）の腎機能障害を有する小児と正常な腎機能の
小児での曝露量に明確な差は認められていませんが、腎機能による薬物動態及び安全性への影響
は十分検討できていません。そのため、小児のVTE患者に対しても成人のVTE患者と同様に、重
度の腎機能障害のある患者は禁忌とし、中等度の腎機能障害のある患者では本剤投与の適否を慎
重に判断するよう注意喚起することと致しました。

また、小児における検査基準値の記載の追加に伴い、既承認効能効果における記載を整備致し
ました。

● 「2.禁忌」、「10.1 併用禁忌」の項

インジナビル（販売名：クリキシバンカプセル）、サキナビル（販売名：インビラーゼ錠）、オムビタスビ
ル・パリタプレビル・リトナビル（販売名：ヴィキラックス配合錠）は本邦での販売が中止さ
れたため削除致しました。

また、コピシスタットを含有する製剤として、シムツーザ配合錠が国内で承認・販売開始されたため追
記致しました。

● 「5.効能又は効果に関連する注意」の項

小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験は、少なくとも5日間の非経口凝固療法（ヘ
パリン等）を受けた患者を対象としており、成人のVTE患者のように本剤単剤療法を検討してい
ません。そのため、小児のVTE患者には急性期の初期治療として非経口抗凝固薬を用いる適切な
治療を行うよう注意喚起することと致しました。その他、成人のVTE患者に対する注意事項と、
成人及び小児のVTE患者に対する注意事項とを書き分けました。

● 「7.用法及び用量に関連する注意」の項

体重 30kg 未満の小児に対する用法及び用量に応じた投与が可能な剤形はドライシロップのみ
のため、体重 30kg 未満の小児に投与する場合は、錠、細粒分包及びOD錠を使用せず、ドライシ
ロップを使用するよう注意喚起することと致しました。また、錠剤のみの注意として、体重 30kg
以上の小児で錠剤の服用が困難な患者に対しては、他の剤形（細粒分包、OD錠、ドライシロップ）
を使用するよう注意喚起することと致しました。

● 「8.重要な基本的注意」の項

本剤からワルファリンへの切り替え時の注意について、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における切り替え方法を参考情報として追記致しました。

また、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人症例は限られていること等から、小児の VTE 患者に対する本剤投与については、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用の適否及び投与継続の可否の判断が行われるよう注意喚起することと致しました。

その他、成人の VTE 患者に対する注意事項と、成人及び小児の VTE 患者に対する注意事項とを書き分けました。

● 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項

小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、がん化学療法実施中の患者で血小板減少症が多くみられました。一般に血小板減少症を有する患者では出血が起りやすいため、「出血リスクが高い患者」の「止血障害のある患者」の例示として「血小板減少症等」を追記致しました。

● 「9.7 小児等」の項

小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、在胎週数 37 週以上、体重 2.6kg 以上、並びに経口、経鼻又は胃管による栄養の期間が 10 日以上を選択基準としました。これらに該当しない生後 6 ヶ月未満の患者での有効性及び安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分観察しながら投与するよう注意喚起することと致しました。

● 「10.2 併用注意」の項

健康成人を対象とした薬物相互作用試験において、本剤単独投与と比較して、フルコナゾール、クラリスロマイシン又はエリスロマイシンとの併用により、本剤の Cmax 及び AUC は、それぞれ 1.3~1.4 倍、1.3~1.5 倍となることが示されました。当該試験結果に基づき、成人の VTE 患者における本剤 15mg1 日 1 回の維持治療では、これらの薬剤との併用時には 10mg1 日 1 回への減量を考慮する旨注意喚起しています。10 歳の日本人小児の平均体重は性別によらず約 30kg であり、10 歳以上の小児では、主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現量が成人と大きく異ならず、腎機能についても成人と変わらないことが報告されています。そのため、体重 30kg 以上の小児に対しては、これらの薬剤との併用時には成人と同様に 10mg1 日 1 回へ減量することを考慮するよう注意喚起することと致しました。

● 「11.副作用」の項

副作用の発現頻度については、成人の既承認適応症の国内外第Ⅲ相試験と小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験を合算して更新致しました。なお、小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、新たに追加すべき副作用は認められませんでした。

● 「13.過量投与」の項

「13.2 処置」の項に参考情報として成人での消失半減期（5~13 時間）を記載しており、小児での消失半減期（1~4 時間）を追記致しました。

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号