

2021年2月作成

市販直後調査

錠剤/細粒分包/OD錠:2021年1月~2021年7月
ドライシロップ:販売開始後6カ月間

対象効能効果:小児患者における静脈血栓塞栓症

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

新医薬品の「使用上の注意」の解説

選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤

イグザレルト[®] ドライシロップ小児用 51.7 mg 103.4 mg

Xarelto[®]

(一般名: 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

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2. 2、8. 1-8. 3、8. 5、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]
- 1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。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。

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）[出血を助長するおそれがある。] [1.1、11.1.1 参照]
- 2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者 [9.3.2、16.6.2 参照]
- 2.5 HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル）を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]
- 2.6 コビスタットを含有する製剤を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]
- 2.8 急性細菌性心内膜炎の患者 [血管はく離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]
- 2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

はじめに

イグザレルト（一般名：リバーロキサバン）は、ドイツ Bayer 社（現 Bayer HealthCare 社）で開発された選択的かつ直接作用型の経口第 Xa 因子阻害剤です。本剤は、第 Xa 因子阻害作用が選択的かつ直接的で、活性部位との親和性が高く、1 日 1 回の経口投与により良好な体内吸収とバイオアベイラビリティを有する薬剤として開発されました。

海外では、「下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を適応とした臨床開発が先行して行われ、2008 年 9 月、世界で初めての経口投与可能な選択的 direct 作用型の第 Xa 因子阻害薬としてカナダにおいて承認されました。2020 年 12 月現在、効能・効果は一様ではありませんが、欧米を含む 130 以上の国又は地域で承認されています。

本邦では、「非弁膜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」を適応とした臨床開発を先行して行い、2012年1月にイグザレルト錠10mg、15mgの承認を取得しました。さらに、イグザレルト錠10mg、15mgについて、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果で2015年9月に承認を取得しました。また、錠剤をそのまま服用することが難しい場合を考慮し、イグザレルト細粒分包が2015年9月及び12月に、さらに新たな選択肢として水なしでも服用可能な口腔内崩壊（OD）錠が2020年8月に、上記効能又は効果で承認を取得しました。2021年1月には、小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績を主な根拠として、小児「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果、用法及び用量の承認を取得しました。小児「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の開発に際して、小児の発育段階での体格（体重）別に細かく設定した用法及び用量に広範囲に対応が可能であり、錠剤の服用が困難な幼児の服薬コンプライアンスを向上できる剤型として、ドライシロップを開発し2021年1月に承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目に沿って解説いたしました。本剤をご使用いただく前に必ずご精読し、添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイドも併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。

目 次

はじめに	1
目 次	2
1. 警告	4
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	5
4. 効能又は効果	8
5. 効能又は効果に関連する注意	9
6. 用法及び用量	10
8. 重要な基本的注意	12
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
9.1 合併症・既往歴等のある患者	17
9.2 腎機能障害患者	18
9.3 肝機能障害患者	19
9.7 小児等	20
10. 相互作用	21
10.1 併用禁忌（併用しないこと）	21
10.2 併用注意（併用に注意すること）	22
11. 副作用	25
11.1 重大な副作用	25
11.2 その他の副作用	27
13. 過量投与	30
14. 適用上の注意	31
15. その他の注意	32
15.1 臨床使用に基づく情報	32

※ 本解説書においては以下の略号を用います。

- (1) NVAf：非弁膜症性心房細動
- (2) SPAf：非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- (3) VTE：静脈血栓塞栓症
- (4) DVT：深部静脈血栓症
- (5) PE：肺血栓塞栓症

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

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

1. 警告

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

【解説】

- (1) 本剤の投与により出血が発現し、その出血が重篤な場合には、死亡に至るおそれがあります。従って、本剤の使用にあたっては、本剤投与の適否を慎重に判断下さい。また、本剤の処方前には、患者に鼻出血、歯肉出血、血尿、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ご指導下さい。
- (2) 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、抗凝固作用を中和する薬剤がないことから、本剤投与中は血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察して下さい。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行って下さい。

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

【解説】

抗凝固療法と脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、硬膜外血腫が生じ、血腫による神経の圧迫から麻痺があらわれるおそれがあります。脊椎・硬膜外カテーテル留置及び脊椎・硬膜外穿刺が行われた整形外科手術後の VTE の治療及び再発抑制を目的として、本剤が投与された場合の安全性を担保する十分な情報が得られていません。硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺の処置後日の浅い場合は、本剤の投与を控えて下さい。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な「使用上の注意」の記載に準じて、本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌としました。

2.2 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）[出血を助長するおそれがある。] [1. 1、11. 1. 1 参照]

【解説】

本剤は、抗凝固作用により活動性の出血を助長する恐れがあるので、“出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血）”を禁忌としました。

2.3 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [9. 3. 1 参照]

【解説】

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

2.4 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者 [9. 3. 2、16. 6. 2 参照]

【解説】

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

（参考）Child-Pugh 分類

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

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

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

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

【解説】

成人の国外臨床薬理試験において、チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤である、リトナビルを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し (AUC で 2 倍以上)、出血リスクが増大する可能性が示唆されたため、HIV プロテアーゼ阻害剤を禁忌としました (10. 相互作用 10.1 併用禁忌 (併用しないこと) の項 (21 ページ) をご参照下さい)。

2.6 コビシタットを含有する製剤を投与中の患者 [10.1 参照]

【解説】

チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) に対する強力な阻害剤である、コビシタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大する可能性があるため、“コビシタットを含有する製剤を投与中の患者”を禁忌としました (10. 相互作用 10.1 併用禁忌 (併用しないこと) の項 (21 ページ) をご参照下さい)。

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

【解説】

成人の国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であ

るケトコナゾールを全身投与された患者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し（AUCで2倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆されました。したがって、“アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール及びケトコナゾール、ただしフルコナゾール及びホスフルコナゾールを除く）の経口又は注射剤を投与中の患者”には本剤を投与しないで下さい（10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと）の項（21 ページ）をご参照下さい）。

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

【解説】

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

2.9 重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

【解説】

重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者については、小児 VTE に関する国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）から除外されたため本剤の使用経験がなく、有効性及び安全性に関するデータはないことから、重度の腎障害（eGFR 30mL/min/1.73m² 未満）の患者を禁忌としました。

4. 効能又は効果

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

【解説】

小児 VTE に関する国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）の成績に基づいて当該効能又は効果が設定されました。EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験では多様な VTE[※]を有する 0 ヶ月から 18 歳未満の患者を対象としており、小児の VTE は成人よりも多様な発現部位をとるものの、静脈血栓塞栓形成による血流障害を引き起こす病態は成人と同様と考えられたことから、小児については「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」を効能又は効果としました。

国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ 試験）

多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験

年齢及び体重で調整した用法及び用量によるリバーロキサバン投与の有効性及び安全性を検討

急性 VTE の小児（18 歳未満）491 例（安全性解析対象例数）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 5 日以上受けた後、9 日以内にリバーロキサバン群（以下、本剤群）又は従来療法群（ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの継続、またはビタミン K 拮抗剤への切り替え）に割付けました。

本剤群では、非日本人成人に本剤 20mg（日本人成人に本剤 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された用法及び用量が投与され^{※2}、従来療法群では初期治療を継続投与又はビタミン K 拮抗剤（目標 PT-INR：2.5 範囲：非日本人 2.0～3.0、日本人 2.0～2.5）に切り替えて投与^{※3}されました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）に登録された患者の VTE 発現部位：

下肢 DVT、大静脈血栓症、右心房血栓症、肺塞栓症、上肢 DVT、鎖骨下静脈血栓症、頸静脈血栓症、大脳静脈若しくは静脈洞血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症、腎静脈血栓症又はカテーテル関連 VTE

※2 ヘパリンから本剤の移行にあたっては、未分画ヘパリンの投与終了 4 時間後、低分子量ヘパリンの 1 日 2 回投与終了 12 時間後又は 1 日 1 回投与終了 24 時間後とし、フォンダパリヌクスの前投与があった場合、治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了 24 時間後に本剤投与を行うとの規定を設けました。

※3 24 時間の間隔を空けた 2 回の測定で PT-INR が 2.0 を超えれば、ヘパリン（未分画、低分子量）又はフォンダパリヌクスの投与を終了できました。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

【解説】

EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験では、少なくとも5日間の非経口凝固療法を受けた患者を対象としました。VTE発症後の急性期の初期治療には非経口抗凝固薬による治療を行ってください。

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。

【解説】

成人DVT又はPEを対象とした国内第Ⅲ相試験では、下大静脈フィルターの留置を受けている患者は除外されていました。EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験では、下大静脈フィルターの留置について制限されていなかったものの、検討された症例数は限られています。経口抗凝固薬が投与可能な下大静脈フィルター留置患者に対する本剤投与の適否は慎重にご判断下さい。

6. 用法及び用量

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 5 mg 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

【解説】

- (1) 小児 VTE 患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験) において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時 (日本人成人 DVT 又は PE 患者では 15mg 1 日 1 回投与時) の曝露量に相当するよう体重で調整した用法及び用量が設定され、投与されました。その結果、生後 0 ヶ月～18 歳未満の小児 VTE 患者に対して投与した場合、成人でのリバーロキサバンによる DVT 又は PE の治療及び再発抑制と同様のベネフィットとリスクが期待できることが示され、PK/PD の観点からも予測された範囲の結果が得られました。
- (2) 確実に飲み込ませるため、本剤投与後は食事の際の飲み物 (国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験) では、水の他にミルク、ジュースが用いられました)、又は、乳幼児の場合には乳を直ちに飲ませるようにしてください。
- (3) 本剤は、食事中、間食後や授乳後に服用することも可能です。空腹時を避けて、食事に限らず間食や授乳させた上で投与してください。空腹時に投与すると、食後の投与に比べて血中濃度が下がることがあります。
- (4) 本剤を 1 日 1 回、2 回及び 3 回投与においては、それぞれ 24 時間、12 時間及び 8 時間の投与間隔をできるだけ守るように指導してください。
- (5) 本剤の 1 日 3 回投与時に投与予定時刻から遅れた場合、予定時刻から 1 時間以内であればそのまま投与してください。予定時刻から 1 時間を超えた場合はその回は投与せず、次回予定

時刻に 1 回量を投与してください（服用を忘れた場合の対応については、8. 重要な基本的注意 8.8 の項（16 ページ）をご参照下さい）。なお、投与の遅れに関しては、薬物動態のシミュレーション結果しか得られておらず、有効性及び安全性に関するデータはありません。

8. 重要な基本的注意

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

【解説】

本剤投与による出血の危険性を評価する必要がありますが、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）はワルファリンのために標準化されたものであり、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は血漿中リバーロキサバン濃度との関係が緩やかであり感度が高くありません。

したがって、これらの指標により本剤の抗凝固作用をモニタリングすることは推奨されないため、投与開始後、出血性合併症の徴候を注意深く観察することが重要です。

8.2 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.1 参照]

【解説】

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

8.3 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。[1.1、11.1.1 参照]

【解説】

成人 DVT 又は PE を対象とした国内第Ⅲ相試験で、鼻出血、肉眼的血尿、歯肉出血、上部消化管出血及び眼内／網膜出血が、本剤群においてワルファリン群よりも高い発現頻度で認められました。小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、重症度が軽度の胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿が認められ、重症度が中等度の吐血、胃出血、皮下血腫、鼻出血が認められました。

出血の重篤化や出血性合併症の更なる発現を未然に防止するために、適切な処置を早期に行うことが重要です。本剤を処方する前に、患者に出血やその徴候が認められた場合には医師に連絡するようご指導下さい。

8.4 抗血小板剤 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[1.1、10.2、11.1.1 参照]

【解説】

抗血小板薬 2 剤併用時は、抗血小板剤 1 剤併用時よりさらに出血リスクが増加するため、抗血小板剤 2 剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ併用して下さい（10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）の項（22 ページ）をご参照下さい）。

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

【解説】

本剤投与中の患者が手術又は侵襲的処置を受ける場合、抗凝固作用により出血が助長されるおそれがあるので、本剤の最終投与後 24 時間以上が経過し、抗凝固作用が減弱した後に外科的処置を行うべきと考えられます。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、処置の緊急性と出血リスクを評価し、処置方法を判断することが重要です。

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

8.6 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。

- ・ ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。[16.7.9 参照]
- ・ 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。
- ・ 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。（国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを 2 日間併用した後に PT-INR を測定し、2.0 以上であることを確認できた場合に本剤を中止した。）なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
- ・ 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

【解説】

本剤と他の抗凝固剤との切り換えについては、成人に使用する場合と同様としています。

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については、小児 VTE を対象とした臨床試験での成績及び小児の薬物代謝能を踏まえ、出血リスクへの懸念と血栓リスクの高まりとのバランスを考慮して、成人に使用する場合と同様に、次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始することとしました。

本剤からワルファリンの切り替えについて、小児 VTE 患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、ワルファリンの初回投与後 48 時間は本剤の投与を継続し、2 日間併用した後に、本剤投与前に PT-INR を測定して、PT-INR が 2.0 以上になるまで本剤とワルファリンとの併用を継続するのが望ましい、とされました。

ご参考までに、以下に成人を対象にした臨床成績を記載します。

<DVT 又は PE 患者においてワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合>

- 1) 成人の DVT 又は PE 発症後の初期 3 週間は、血栓退縮及び VTE の再発抑制に努めることが重要であることに加え、国内疫学研究で VTE 再発リスクが高いこと報告されています。従いまして、ワルファリンを中止し抗凝固状態を低下させることは回避すべきであり、DVT 又は PE 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て下さい。
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ご判断ください。切り替える場合にはワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を頻回に実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始して下さい。

＜注射剤の抗凝固剤から本剤に切り替える必要がある場合＞

- 2) ヘパリン等の注射剤の抗凝固剤から本剤に切り替える場合、NVAf を対象とした国内外第Ⅲ相試験に規定している管理手法を参考に、「次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0～2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること」と注意喚起しました。

＜本剤からワルファリンに切り替える必要がある場合＞

- 3) NVAf を対象とした国内外第Ⅲ相試験の本剤投与群において、本剤投与期間終了後にワルファリンを開始することとしておりましたが、切り替え時に抗凝固作用が不十分で、目標 PT-INR が治療域の下限を下回る患者がみられ、その中には血栓塞栓性事象が発現した症例も含まれていました。

このため、本剤からワルファリンに切り替える場合、抗凝固作用が維持されるように、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは本剤とワルファリンを併用して下さい。なお、本剤の投与中止後 24 時間を経過するまでは、本剤の抗凝固作用が PT-INR に影響するために、ワルファリンの抗凝固作用が正確に反映されませんので、ご注意下さい。

＜本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合＞

- 4) 本剤から注射用抗凝固剤に切り替える方法として、NVAf 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、待機的侵襲処置前（約 2 日）に治験薬（リバーロキサバン又はリバーロキサバンのプラセボ）を中止し、必要な場合、手術の 2 日前より低用量の未分画ヘパリン（5000 単位を少なくとも 1 日 2 回皮下注射）の予防的投与を開始するとしていました。この規定を参考に、上記の注意喚起を設定しました。

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[11.1.3 参照]

【解説】

成人においては、2012 年国内販売が開始されてから 2014 年 1 月までに、本剤服用開始後に間質性肺炎があらわれた症例が 13 例報告されており、中には死亡に至った症例もありました。本剤を服用中の患者に対しては、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう説明して下さい。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談して下さい。なお、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、間質

性肺疾患の報告はありませんでした。

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。

【解説】

小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）の服用忘れ時の対応に基づいて設定しました。

患者が本剤の服用を忘れた場合には血栓塞栓症の発症リスクが高まりますが、その場合でも一度に2回分を服用してしまうと出血リスクが高まります。また、1日3回投与の場合には服用を忘れたことに気付いて、すぐに服用し、次の服用との間隔が短くなった場合にも出血リスクの上昇が危惧されることから、予め患者及びその家族にご指導下さい。

8.9 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]

【解説】

本剤の投与期間について国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、2歳未満のカテーテル関連 VTE 患者の場合には主要投与期間を1ヵ月、最長投与期間を3ヵ月とし、その他の小児 VTE 患者の場合には主要投与期間を3ヵ月、最長投与期間を12ヵ月と設定しました。臨床試験の結果、治験薬の投与期間が設定した投与期間よりも短期又は長期であった患者がいました。実臨床では症例ごとに血栓症の再発リスクと出血リスクを考慮して、投与の中止あるいは投与継続の可否が判断されることが考えられることから、本剤の投与期間については、症例ごとの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、としました。

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

【解説】

小児 VTE に対する本剤の投与については、治療方法に精通する医師により、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、適用の判断を行っていただくようお願いします。

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等

【解説】

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

- ・ 止血障害のある患者（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等

一般に血小板減少症を有する患者では、出血が起こりやすくなります。小児 VTE 患者では、成人の場合と比べ、一般にがん化学療法実施中の患者等、血小板減少症を生じている場合が多いため、本剤による出血の危険性が增大することに十分に留意してください。

悪性腫瘍については DVT 又は PE の好発因子と知られており、成人の DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験では本剤群及び対照薬群のいずれにおいても、活動性悪性腫瘍の合併例において、血栓栓塞症の発現頻度だけでなく、出血事象の発現頻度も高くなりました。そのほかの患者群については、一般的に出血リスクが高い患者群の事例として記載しています。

9.1.2 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。

【解説】

潰瘍性消化管障害のある患者に本剤が投与された場合、本剤の抗凝固作用により消化管出血の危険性が增大する恐れがあります。

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パーセントタ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。[2.9、16.6.1、17.1.1参照]

【解説】

すべての小児の臨床試験において、1歳未満で血清クレアチニン値が97.5パーセントタイル値(下表)を超える患者、及び1歳以上でeGFRが30mL/min/1.73m²未満の重度の腎障害のある患者は除外されました。

年齢	血清クレアチニン値の97.5パーセントタイル値 (mg/dL)
2週	0.52
3週	0.46
4週	0.42
2ヵ月	0.37
3～5ヵ月	0.26
6～8ヵ月	0.31
9～11ヵ月	0.34

ただし、日本人の小児 VTE 患者で 1 歳以上 2 歳未満の場合は、血清クレアチニン値 0.93 mg/dL 以上のもの、1 歳未満の場合は血清クレアチニン値が 97.5 パーセントイル値を超えるものを除外基準としました。

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、出血の危険性が増大することがある。

[16.6.1参照]

【解説】

小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験) では、本剤投与群の被験者 329 例うち腎機能が正常 (eGFR が 90mL/min/1.73m² 以上) な被検者は 286 例、軽度腎機能障害 (eGFR が 60～90mL/min/1.73m² 未満) の被検者は 33 例、中等度腎機能障害 (30～60mL/min/1.73m² 未満) は 4 例であり、腎障害のある患者における安全性情報は限られています。

成人の国外臨床薬理試験において、CLcr が 30～49mL/min の中等度腎障害及び 15～29mL/min の重度腎障害患者に本剤を投与した場合、CLcr が 80mL/min 以上の正常腎機能又は 50～79mL/min の軽度腎障害患者と比較して、曝露量及び薬力学的効果 (抗凝固作用) の増強が認められました。したがって、腎障害患者 (CLcr が 49mL/min 以下) には、本剤の投与を慎重に行う必要があります。

腎機能に応じた本剤投与方法・適否は以下のとおりです。

	eGFR		
	30mL/min/1.73m ² 未満	30～60mL/min/1.73m ² 未満	60mL/min/1.73m ² 以上
小児 VTE	禁忌	慎重投与	適

9.3 肝機能症障害患者

9.3.1 凝固障害を伴う肝疾患の患者

投与しないこと。出血の危険性が増大するおそれがある。 [2.3参照]

【解説】

血液凝固障害及び臨床的に問題となる出血リスクを伴う肝疾患を有する患者では出血の危険性が増大する恐れがあります (2. 禁忌の項 (5 ページ) をご参照下さい)。凝固障害を伴う肝疾患の患者には本剤を投与しないでください。

9.3.2 中等度以上の肝機能障害のある患者（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、出血の危険性が增大するおそれがある。
[2.4、16.6.2参照]

【解説】

成人の国外臨床薬理試験において、中等度肝障害を有する肝硬変患者（Child-Pugh B に分類）では、本剤の血中濃度が有意に上昇し（AUCで2倍以上）、出血リスクが増大する可能性が示唆されました（2. 禁忌の項（5 ページ）をご参照下さい）。中等度以上の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないでください。

9.7 小児等

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

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

【解説】

小児のVTE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、受胎後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ており、これらに該当しない生後6ヵ月未満の患者での有効性及び安全性は確立していません。

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
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 ナイーブ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) ネルフィナビル (ビラセプト) [2.5、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 及び P-糖 タンパクの強力な 阻害によりクリア ランスが減少す る。
コビススタットを含有する製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジ コビックス、シムツォザ) [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。
以下のアゾール系抗真菌剤 (経口又は注 射剤) イトラコナゾール (イトリゾール) ボリコナゾール (ブイフェンド) ミコナゾール (フロリード) ケトコナゾール (国内未発売) [2.7、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 及び P-糖 タンパクの強力な 阻害によりクリア ランスが減少す る。

【解説】

健康成人を対象とした国外臨床薬理試験において、CYP3A4 及び P-糖タンパクの両者に対する強力な阻害剤であるリトナビル、及びケトコナゾールを全身投与された被験者では、血漿中リバーロキサバン濃度が有意に上昇し (AUC で 2 倍以上)、出血リスクが増大する可能性が示唆されました。また、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であるコビススタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、出血リスクが増大するおそれがあることから、「併用禁忌」の項に、“HIVプロテアーゼ阻害剤：リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル”、“コビススタットを含有する製剤”及び“アゾール系抗真菌剤 (経口又は注射剤)：イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール”を販売名と共に記載しました。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等）、フォンダパリヌクスナトリウム、ワルファリンカリウム等 [16.7.5、16.7.9 参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 [8.4、16.7.6-16.7.8 参照]	出血の危険性が増大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤	出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラザー等）	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。体重 30kg 以上の小児には、本剤 10mg 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。	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。

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。体重 30kg 以上の小児には、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。体重 30kg 未満の小児では、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。	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 及び P-糖タンパクを強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

【解説】

ヘパリン製剤等の抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤は、両剤もしくは本剤の抗凝固作用が相加的に増強されることから、観察を十分に行い、注意してください。特に、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩等の抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用については、出血リスクが高まることを踏まえ、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する必要があります。

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

CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール（ホスフルコナゾールはフルコナゾールのプロドラッグ）、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンと併用した場合には、本剤の AUC が 1.3～1.5 倍、C_{max} が 1.3～1.4 倍の増加が認められます（下表参照）。成人患者では、非併用患者に 15 mg 1 日 1 回投与した場合と同程度の曝露量及び薬理学的効果が期待できるため、これらの CYP3A4 阻害薬との併用時には本剤 10mg 1 日 1 回への減量を考慮することを、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し

て投与が適切と判断される患者にのみ併用することとともに記載しています。

表 本剤の AUC 及び Cmax の CYP3A4 阻害薬併用投与時と本剤単独投与時の比及びその 90%信頼区間（健康成人の海外データ）

併用薬剤名	AUC	Cmax
フルコナゾール	1.417(1.290-1.557)	1.282(1.120-1.467)
クラリスロマイシン	1.54(1.44-1.64)	1.40(1.30-1.52)
エリスロマイシン	1.340(1.233-1.457)	1.337(1.207-1.481)

小児患者について、体重 30kg 以上の患者に対しては、日本人において男女を問わず 10 歳の日本人小児における体重の平均値は約 30kg であること、概ね 10 歳以上の小児では、主な薬物代謝酵素、トランスポーターは成人と発現量が大きく異ならず、腎機能についても成人と変わらないものと報告されていることから、成人と同様に本剤 10mg 1 日 1 回に減量して投与することを選択肢とすることを可能としました。体重 30kg 未満の患者では、薬物動態が成人とは異なることから、症例ごとにベネフィットとリスクを評価したうえで治療上やむを得ないと判断された場合を除き、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンと併用は避けてください。

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

フェニトイン等の CYP3A4 を強力に誘導する薬剤との併用投与試験は実施されておませんが、各薬剤との相互作用による本剤の薬効低下が推測されることから、注意を喚起しました。

11. 副作用

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

【解説】

副作用については、小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ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。また、小児 VTE 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合データと、様々な血栓塞栓性疾患を有する成人患者における第Ⅲ相試験のデータとの比較においても本剤の安全性プロファイルは小児と成人で概ね同様でした。

副作用の発現頻度は、成人 NVAF を対象とした国内外第Ⅲ相試験、成人 DVT 又は PE を対象とした国内外第Ⅲ相試験及び小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験) の統合データにおける頻度を記載しています。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

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

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

【解説】

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

小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験) の本剤投与では、「重大な出血事象」は認められませんでした。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は本剤投与群の 3.0% (10/329 例) に認められ、重症度が軽度の出血事象は、胃出血、直腸出血、月経過多、鼻出血、処置による出血、血尿であり、重症度が中等度の出血事象は吐血、胃出血、皮下出血、鼻出血でした。

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

11.1.2 肝機能障害・黄疸

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

【解説】

これまでに実施された成人患者を対象として前臨床試験及び臨床試験及び小児患者を対象とした臨床試験による検討からは、本剤投与による肝機能障害の発現に関して特別な機序を示唆する所見は得られておりません。

しかしながら、本剤の成人及び小児を対象とした臨床試験において、ALT 等の肝酵素上昇、ビリルビン上昇及び黄疸の有害事象が報告されており、本剤を患者の肝機能に対する観察を十分に行った上で投与し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行って下さい。

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

血痰、肺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、血清マーカ一等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

【解説】

国内での成人患者への使用において、2012 年販売開始以後、本剤服用開始後に間質性肺疾患があらわれた症例が報告され、中には死亡に至った症例も含まれました。自発報告であるため、頻度不明ですが、本剤投与中に観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音など異常が認められた場合は、本剤を中止して下さい。間質性肺疾患の可能性を注意して適切な処置を行って下さい。また、間質性肺疾患の治療については専門医と相談してください。

なお、小児 VTE を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、間質性肺疾患の報告はありませんでした。

11.1.4 血小板減少症（頻度不明）

【解説】

国内での成人患者への使用において、本剤服用開始後に重篤な血小板減少の症例があらわれた症例の報告が集積されたため、血小板減少症を「重大な副作用」として記載し、注意喚起しています。5.5%（18/329 例）に認められ、血小板数数が $50 \times 10^9/L$ を下回った事象は、本剤群で 3.6%（12/329 例）に認められ、いずれも重症度は軽度でした。そのうち、本剤群で 12 例中 6 例に出血

事象を発現しました。出血事象はいずれも軽微な出血でした。なお、血小板数数が $50 \times 10^9/L$ を下回った事象について、本剤群の 12 例中 10 例は抗がん剤を併用していました。

小児 VTE 患者では、成人の場合と比べ、一般にがん化学療法実施中の患者等、血小板減少症を生じている場合が多いため、本剤による出血の危険性が增大することに十分に留意してください。

小児の VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）では、本剤群で

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

【解説】

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

- ・ 「NVAF 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（2試験）、「DVT 及びPE の治療及び再発抑制」に関する国内外第Ⅲ相試験（4試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）の統合データ（安全性解析対象集団）において、発現頻度が0.10%以上であったもの。
- ・ 上記7試験の統合データでは、発現頻度0.1%未満であったもの。
- ・ 企業中核データシート（CCDS）に記載された副作用*

※ CCDS に記載された副作用には、下肢整形外科大手術施行患者、急性冠症候群後の患者等、他の適応症に関する臨床試験で報告されて事象が含まれている。

（参考）国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr PhaseⅢ試験）における日本人の成績

対象

日本人の小児急性VTE患者6例（本罪群4例、対照群2例）が投与を受けました。

年齢については、本剤群では6ヵ月未満1例、6か月～1歳未満2例、1歳～5歳未満1例、対照群では6ヵ月未満1例、1歳～5歳未満1例でした。

年齢の平均値（中央値）は、14.4ヵ月（7.9ヵ月）でした。

体重については、本剤群では5Kg未満は1例、5Kg～10Kg未満は2例、10Kg～20Kg未満は1例、対照群では5Kg未満は1例、5Kg～10Kg未満は1例でした。

ベースラインの体重及び身長平均値（中央値±標準偏差）は、6.6Kg（6.3±3.7Kg）及び70.0cm（67.3±20.3cm）でした。

患者背景及び有効性の結果

全投与期間中に再発性症候性VTEを発現した日本人患者はいませんでした。

		インデックスイベント		初期治療	投与期間	再発性症候性VTE (全投与期間)	無症候性の 血栓像の分類
		カテーテル 関連の有無	発現部位				
リバーロキサバン群	1	カテーテル関連	頸静脈	未分化ヘパリン	66日間	なし	改善
	2	カテーテル関連	頸静脈	未分化ヘパリン	21日間	なし	改善
	3	カテーテル関連	頸静脈	未分化ヘパリン	29日間	なし	変化なし
	4	カテーテル関連	頸静脈	未分化ヘパリン	85日間	なし	正常化
対照群	1	カテーテル関連	下肢深部静脈	未分化ヘパリン	91日間 (ビタミンK拮抗剤)	なし	評価不能 及び不明
	2	カテーテル関連	大静脈	未分化ヘパリン	82日間 (ビタミンK拮抗剤)	なし	変化なし

安全性の結果

主要投与期間中に日本人の小児急性 VTE 患者 6 例に発現した有害事象は以下の通りでした。
本剤と関連のある副作用（臨床検査値異常を含む）は、口腔内出血のみでした。

		出血事象		出血以外の事象	
		有害事象名	重症度	有害事象名	重症度
リバーロキサバン群	1	—	—	便秘	軽度
	2	直腸出血	軽度	便秘	軽度
				発熱	軽度
				嘔吐	中等度、軽度
	3	—	—	—	—
	4	口腔内出血	軽度	節足動物咬傷	軽度
				上気道炎	軽度
胃腸炎				軽度	
皮膚擦過傷				軽度	
対照群	1	—	—	発熱	軽度
				上咽頭炎	軽度
	2	—	—	心房頻脈	重度
				胆管炎	中等度
				湿疹	軽度

日本人の小児急性 VTE 患者で、有効性主要評価項目「症候性 VTE の再発」及び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複合エンドポイント」の発現は認められませんでした。

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

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。

- ・ 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、小児で1～4時間である。[16.1.1、16.1.2、16.6.3参照]
- ・ 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。
- ・ 機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

タンパク結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。

【解説】

本剤を過量投与した場合に、本剤の抗凝固作用を弱めるための解毒剤がありませんので、処置方法として、上記を設定しました。

出血の管理方法の1つとして、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止することとしておりますが、臨床試験における本剤の半減期は、若年（20～45歳）の被験者では5～9時間、高齢（ ≥ 75 歳）の被験者では11～13時間であるため、本剤の消失半減期は5～13時間と記載しております。また、小児の被験者での半減期1～4時間を記載しています。

14. 適用上の注意

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に指導すること。

【解説】

本剤は、1名の患者に対して1瓶ごとで交付し、調製のうえ投与することを想定した製品です。小分け等の操作を行った場合の安定性は担保できません。

本剤は顆粒状になっており、瓶内に飲料水を加え、懸濁して服用する製剤です。懸濁せずに顆粒のまま服用しないように指導してください。

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。

【解説】

本剤を服用する際には、調製後にさらに薄めたり、懸濁液を食品（アイスクリーム、ヨーグルト等を含む）やジュース等に混ぜて投与しないでください。

取扱説明書等を参照のうえ、調製方法、服用方法及び保管・廃棄について指導してください。

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。

【解説】

海外で実施された抗リン脂質抗体症候群の中で特に血栓症再発のリスクが高い、3抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 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患者を対象に、本剤とワルファリンの有効性と安全性を検討する医師主導の非盲検無作為化試験において、ワルファリン群（0/61例）と比較して、本剤群（7/59例）で血栓塞栓性イベントの再発率が高いことが報告されました。この報告を受けて、その他の公表論文、本剤の第Ⅲ相試験、自発症例報告データを分析した結果、抗リン脂質抗体を有する一般的な集団では血栓塞栓性イベントのリスクの増加は示されませんでした。3抗体のいずれもが陽性の抗リン脂質抗体症候群患者では、血栓塞栓性イベントのリスクが高まると考えられたことから、注意喚起しました。

15.1.2 適応外であるが、海外において実施された経カテーテル的大動脈弁置換術後1～7日後の患者を対象に本剤または抗血小板薬による治療を比較した試験において、抗血小板薬群に比較して本剤群で死亡及び血栓塞栓事象が多く認められたとの報告がある。

【解説】

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

最新の添付文書は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>



Bayer

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://byl.bayer.co.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)