

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 2.5mg
錠・OD錠・細粒分包 10mg 15mg
ドライシロップ小児用 51.7mg 103.4mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2023年11月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「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。

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	錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg、ドライシロップ小児用、錠 2.5mg について、小児の Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の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。
7. 用法及び用量に関連する注意	(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg、錠 2.5mg) 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。
1. 警告	(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg) 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の効能又は効果に対して設定していた脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と併用に関する注意は、Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制の効能又は効果と共通する注意としました。 (錠 2.5mg) 小児の Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制の効能又は効果について、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等と併用に関する注意を追記しました。 ドライシロップ小児用は変更ありません。
2. 禁忌、9.2 腎機能障害患者	(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg、ドライシロップ小児用) 小児 Fontan 手術後患者において、小児 VTE 患者と同様の注意を設定しました。 (錠 2.5mg) 「9.2.2 重度の腎障害のある患者」と「9.2.3 中等度の腎障害のある患者」に記載を分け、小児 Fontan 手術後患者に対する注意を追加しました。
2. 禁忌、9.5 妊婦、9.6 授乳婦	(ドライシロップ小児用のみ) 小児の Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制の効能又は効果では、年齢が高い小児患者で使用されるため、他の製剤と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌に設定し、授乳婦に対する注意を設定しました。既承認の適応症では体重 30kg 以上の患者は他製剤の使用が想定されていましたが、体重 30kg 以上でもドライシロップの使用を制限していないため、効能共通で設定しました。

改訂項目	改訂概要
8.重要な基本的注意	<p>(全剤形共通)</p> <p>小児 Fontan 手術後患者においては、Fontan 循環に起因する多様で進行性の臓器障害が生じる可能性があることを踏まえ、注意を追記しました。</p> <p>また、小児 Fontan 手術後患者に使用する場合は、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旨を追記しました。</p> <p>(錠 2.5mg のみ)</p> <p>小児 Fontan 手術後患者に使用する場合は、手術や侵襲的処置を行う際の本薬投与後の経過時間を追記しました。</p> <p>小児 Fontan 手術後患者に使用する場合は、飲み忘れ時の対応を追記しました。</p>
9.7 小児等	<p>小児 Fontan 手術後患者で臨床試験を実施していない患者群に関する注意を追記しました。</p>
10.2 併用注意	<p>(全剤形共通)</p> <p>小児 Fontan 手術後患者におけるフルコナゾール、ホスフルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシンとの併用については、本剤の有益性と危険性を考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用する旨の注意としました。</p> <p>(錠 2.5mg のみ)</p> <p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用については、投与中は観察を十分に行い注意する旨の注意としました。</p>
11.副作用	<p>(全剤形共通)</p> <p>既承認の適応症に対する第Ⅲ相試験に小児 Fontan 手術後患者の国際共同第Ⅲ相試験の副作用を合算して頻度を更新しました。</p> <p>(錠 2.5mg のみ)</p> <p>副作用頻度の算出対象の試験に小児 Fontan 手術後患者の国際共同第Ⅲ相試験を追記しました。</p>
13.過量投与	<p>(錠 2.5mg のみ)</p> <p>「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。</p>

上記以外の改訂は記載整備です。

II. 「効能又は効果」、「用法及び用量」改訂内容

<錠、OD 錠、細粒分包 10mg>

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 効能又は効果</p> <p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 	<p>4. 効能又は効果</p> <p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
<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>省略</p> <p><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></p> <p>省略</p> <p><u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u></p> <p>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。</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>省略</p> <p><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></p> <p>省略</p> <p>← 追記</p>

<ドライシロップ小児用>

改 訂 後	改 訂 前																																				
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 	<p>4. 効能又は効果</p> <p>静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制</p>																																				
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></u></p> <p>省略</p> <p><u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u></p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">体重</th> <th colspan="2">1 回量</th> <th rowspan="3">1 日用量</th> </tr> <tr> <th colspan="2">(リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)</th> </tr> <tr> <th>1 日 1 回</th> <th>1 日 2 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7kg 以上 8kg 未満</td> <td>1. 1mg</td> <td>2. 2mg</td> <td>2. 2mg</td> </tr> <tr> <td>8kg 以上 10kg 未満</td> <td>1. 6mg</td> <td>3. 2mg</td> <td>3. 2mg</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 12kg 未満</td> <td>1. 7mg</td> <td>3. 4mg</td> <td>3. 4mg</td> </tr> <tr> <td>12kg 以上 20kg 未満</td> <td>2. 0mg</td> <td>4. 0mg</td> <td>4. 0mg</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 30kg 未満</td> <td>2. 5mg</td> <td>5. 0mg</td> <td>5. 0mg</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上 50kg 未満</td> <td>7. 5mg</td> <td></td> <td>7. 5mg</td> </tr> <tr> <td>50kg 以上</td> <td>10mg</td> <td></td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	1 回量		1 日用量	(リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)		1 日 1 回	1 日 2 回	7kg 以上 8kg 未満	1. 1mg	2. 2mg	2. 2mg	8kg 以上 10kg 未満	1. 6mg	3. 2mg	3. 2mg	10kg 以上 12kg 未満	1. 7mg	3. 4mg	3. 4mg	12kg 以上 20kg 未満	2. 0mg	4. 0mg	4. 0mg	20kg 以上 30kg 未満	2. 5mg	5. 0mg	5. 0mg	30kg 以上 50kg 未満	7. 5mg		7. 5mg	50kg 以上	10mg		10mg	<p>6. 用法及び用量</p> <p>省略</p> <p>← 追記</p>
体重		1 回量			1 日用量																																
		(リバーロキサバン 1mg は懸濁液 1mL に相当)																																			
	1 日 1 回	1 日 2 回																																			
7kg 以上 8kg 未満	1. 1mg	2. 2mg	2. 2mg																																		
8kg 以上 10kg 未満	1. 6mg	3. 2mg	3. 2mg																																		
10kg 以上 12kg 未満	1. 7mg	3. 4mg	3. 4mg																																		
12kg 以上 20kg 未満	2. 0mg	4. 0mg	4. 0mg																																		
20kg 以上 30kg 未満	2. 5mg	5. 0mg	5. 0mg																																		
30kg 以上 50kg 未満	7. 5mg		7. 5mg																																		
50kg 以上	10mg		10mg																																		

<2.5mg 錠>

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 効能又は効果</p> <p><u>成人</u></p> <p>○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</p> <p><u>小児</u></p> <p>○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制</p>	<p>4. 効能又は効果</p> <p>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</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u><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></u></p> <p>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。</p> <p><u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u></p> <p>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。</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>← 追記</p>

Ⅲ. 使用上の注意改訂内容

<錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg>

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 警告</p> <p><u><効能共通></u></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 省略</p> <p><u><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></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><u><効能共通></u></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 省略</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>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p><u><効能共通></u></p> <p>2.1～2.11 省略</p> <p><u><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></u></p> <p>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]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p><u><効能共通></u></p> <p>2.1～2.11 省略</p> <p><u><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></u></p> <p>2.12 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]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</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>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 省略</p> <p><u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u></p> <p>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。</p> <p>（以下、錠剤のみ記載）</p> <p><u>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。</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</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>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 省略</p> <p>← 追記</p>

改訂後	改訂前
<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8. 1～8. 9 省略 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 8. 10～8. 14 省略 <u>〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</u> 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。</p> <p>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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8. 1～8. 9 省略 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 8. 10～8. 14 省略 ← 追記</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9. 1 省略 9. 2 腎機能障害患者 9. 2. 1 省略 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〉 省略 <u>〈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〉</u> 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。[2. 12、16. 6. 1 参照] 9. 2. 3 省略 9. 3～9. 6 省略 9. 7 小児等 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 9. 7. 1 省略 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 9. 7. 2 省略 <u>〈Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</u> 9. 7. 32 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 省略</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9. 1 省略 9. 2 腎機能障害患者 9. 2. 1 省略 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〉 省略 <u>〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉</u> 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。[2. 12、16. 6. 1 参照] 9. 2. 3 省略 9. 3～9. 6 省略 9. 7 小児等 〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉 9. 7. 1 省略 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉 9. 7. 2 省略 ← 追記 9. 8 省略</p>

改訂後

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
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。 <u>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。</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、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。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 <u>成人の静脈血栓塞栓症発症後の初期3週間、並びにFontan手術施行後患者における血栓・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。</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、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。	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。
省略		

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

改訂前

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
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塞栓症発症後の初期3週間は、治療上やむを得ないと判断された場合を除き、これらの薬剤との併用を避けること。 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、体重30kg以上の小児の静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制、並びに成人の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。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。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、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。	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。
省略		

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

改訂後	改訂前
<p>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>以下省略</p> <p>11.1.2～11.1.4 省略</p>	<p>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>以下省略</p> <p>11.1.2～11.1.4 省略</p>

_____：下線部追加改訂箇所

<ドライシロップ小児用>

改訂後	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.10 省略</p> <p>2.11 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.10 省略</p> <p>← 追記</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>5.1～5.2 省略</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.2 省略</p>
<p>8. 重要な基本的注意 <u><効能共通></u></p> <p>8.1～8.8 省略</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></u></p> <p>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]</p> <p><u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u></p> <p>8.12 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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1～8.8 省略</p> <p>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]</p> <p>8.10 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。</p> <p>8.11 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。</p> <p>← 追記</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。[2.11 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p>9.7 小児等 <u><静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制></u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略</p> <p>← 追記</p> <p>← 追記</p> <p>9.7 小児等 省略</p>

改訂後			改訂前																													
<p>9.7.1 省略</p> <p>〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</p> <p>9.7.22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]</p>																																
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <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 colspan="3" style="text-align:center;">省略</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。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。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。	クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。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。	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。	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <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 colspan="3" style="text-align:center;">省略</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール ホスフルコナゾール [16.7.2参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</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	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。体重30kg以上の小児には、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。	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。	省略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
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。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。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。																														
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。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。	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。																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
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。体重30kg以上の小児には、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。																														
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。																														
省略																																
<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（0.06%）、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。</p> <p>以下省略</p> <p>11.1.2～11.1.4 省略</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>以下省略</p> <p>11.1.2～11.1.4 省略</p>																													

<2.5mg 錠>

改訂後	改訂前
<p>1. 警告 <u><効能共通></u> 1.1 省略 <u><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></u> 1.2 省略 <u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u> 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、<u>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。</u></p>	<p>1. 警告 1.1~1.2 省略 ← 追記</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） <u><効能共通></u> 2.1~2.10 省略 <u><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></u> 2.11 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m²未満）の患者 [9.2.1、16.6.1 参照] <u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u> 2.12 重度の腎障害（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） 2.1~2.10 省略 2.11 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m²未満）の患者 [9.2.1、16.6.1 参照] ← 追記</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u><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></u> 7.1~7.3 省略 <u><Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制></u> 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 50 kg 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。</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1~7.3 省略 ← 追記</p>
<p>8. 重要な基本的注意 <u><効能共通></u> 8.1~8.4 省略 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、<u>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。</u> [1.1、11.1.1 参照] 8.6~8.7 省略 8.8 <u>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</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意 8.1~8.4 省略 8.5 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 12 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。 [1.1、11.1.1 参照] 8.6~8.7 省略 8.8 服用を忘れた場合は、忘れた分は服用せず、次の服用時刻に再開するよう指導すること。</p>

改訂後	改訂前
<p><u>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。</u></p> <p>8.9 省略</p> <p><u>〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</u></p> <p>8.10 <u>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。</u></p> <p>8.11 <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>8.9 省略</p> <p>← 追記</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 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。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15 mL/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]</p> <p>9.2.2 重度の腎障害のある患者</p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>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、出血の危険性が増大することがある。[16.6.1参照]</p> <p><u>〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</u></p> <p>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]</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。[16.6.1参照]</p> <p>9.3~9.6 省略</p> <p>9.7 小児等</p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><u>〈Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制〉</u></p> <p>9.7.22 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]</p> <p>9.8 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 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。下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、eGFR15 mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。[2.11、16.6.1参照]</p> <p>9.2.2 中等度又は重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。クレアチニンクリアランス15~49mL/minの患者で本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、出血の危険性が増大することがある。[16.6.1参照]</p> <p>← 追記</p> <p>← 9.2.2から独立</p> <p>9.3~9.6 省略</p> <p>9.7 小児等</p> <p>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>

改訂後

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
省略		
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 [7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照]	出血の危険性が增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。 <u>Fontan手術後患者では投与中は観察を十分にを行い、注意すること。</u>	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。
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。 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。 <u>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。</u>	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 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。 <u>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。</u>	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。
省略		

改訂前

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
省略		
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム等 [7.1、7.2、8.4、16.7.6-16.7.8参照]	出血の危険性が增大するおそれがあるので、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。 特に本剤と抗血小板剤との併用時における非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の長期使用については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
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。 治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある。
クラリスロマイシン エリスロマイシン [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。 治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。	これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖タンパクを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
省略		

改 訂 後	改 訂 前
<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 (0.06%)、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。</p> <p>以下省略</p> <p>11.1.2~11.1.4 省略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>表省略</p> <p>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。</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>以下省略</p> <p>11.1.2~11.1.4 省略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>表省略</p> <p>注) 副作用の頻度については、非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験、並びに小児の静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき算出した。</p>
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 省略</p> <p>13.2 処置</p> <p>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 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>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 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

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

(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg)

Fontan 手術後患者に対する注意は静脈血栓症 (以下、VTE) 患者と同様のため、その旨がわかるように記載しました。

(ドライシロップ小児用)

変更はありません。

(錠 2.5mg)

従来に記載を、効能共通、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者に対する注意に分け、Fontan 手術後患者に対する注意を追加しました。

● 「2.禁忌」、「9.2 腎機能障害患者」の項

(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg)

Fontan 手術後患者に対する注意は VTE 患者と同様のため、その旨がわかるように記載しました。

(錠 2.5mg)

2 項には 10mg 製剤と同様の注意を追記しました。「9.2.2 重度の腎障害のある患者」と「9.2.3 中等度の腎障害のある患者」に分けて記載し、Fontan 手術後患者に対する注意を追加しました。

● 「2.禁忌」及び「9.5 妊婦」の項、「9.5 授乳婦」の項(ドライシロップ小児用のみ)

Fontan 手術施行後の適応症では年齢が高い小児患者でドライシロップを使用することになるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して注意喚起することといたしました。小児 VTE では体重 30kg 以上の患者は他製剤の使用が想定されたましたが、体重 30kg 以上でもドライシロップの使用を制限していないため、効能共通で設定しました。

● 「7.用法及び用量に関連する注意」の項(錠 10mg、OD 錠 10mg、細粒分包 10mg、錠 2.5mg)

体重 20kg 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 20kg 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いたしました。また、錠剤のみの注意として、錠 2.5mg では体重 20kg 以上 50mg 未満、錠 10mg では体重 50kg 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、ドライシロップ小児用)を使用するよう注意喚起することといたしました。

● 「8.重要な基本的注意」の項

(全剤形共通)

Fontan 手術後患者に対する本剤の投与について、Fontan 循環に起因する多様な臓器障害を進行性に生じる可能性があることを踏まえ、症例ごとのベネフィットとリスクが評価され、肝機能、腎機能、合併症等の患者の状態の十分な観察により、適用の可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いたしました。

また Fontan 手術後患者についても、小児 VTE 患者と同様、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が行われるよう注意喚起するため設定しました。

(錠 2.5mg)

小児 Fontan 手術後患者に使用する場合は、手術や侵襲的処置を行う際の本薬投与後の経過時間を追記しました。

1 日 1 回又は 2 回経口投与であるので、8.8 にはドライシロップ小児用の現行添付文書の 8.8 を Fontan 手術後患者に対する注意として追記しました。

● 「9.7小児等」の項

Fontan 手術後患者における臨床試験では、ベースライン時に 2 歳未満及び 9 歳以上であった小児は含まれていないことから記載しました。なお、体重 30kg 以上の小児の Fontan 手術後の機能的単心室症患者(9 歳以上)の曝露量を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結果については、16.6.3 項に記載しています。

● 「10.2 併用注意」の項

(全剤形共通)

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、エリスロマイシンとの併用は、既承認の適応症においては、15mg1 日 1 回から 10mg1 日 1 回への減量を考慮する旨を記載しています。Fontan 手術後患者では、減量については検討していないため、本剤投与の有益性と危険性を考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用するよう、注意喚起することと致しました。

(錠 2.5mg)

Fontan 手術後患者での血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用時の注意は、錠剤 10mg の現行注意と同じと致しました。

● 「11.副作用」の項

副作用の発現頻度については、既承認の適応症の国内外第Ⅲ相試験と小児の Fontan 手術後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、Fontan 手術後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(錠 2.5mg のみ)

「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。






改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 323(2024年1月)に掲載される予定です。

最新の電子化された添付文書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」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

「添文ナビ」をダウンロードし、医薬品の外箱等に記載されたGS1バーコードを読み取るとPMDA ウェブサイト上の最新の電子化された添付文書等を閲覧できます。

添文ナビの使い方は、下記の「添文ナビの使い方」をご参照ください。

https://www.dsri.jp/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

イグザレルト錠 10mg 15mg	イグザレルト錠10mg/15mg添付文書  (01)14987341109681	イグザレルト OD 錠 10mg 15mg	イグザレルトOD錠10mg/15mg添付文書  (01)14987341113350
イグザレルト細粒 分包 10mg 15mg	イグザレルト細粒分包10mg/15mg添付文書  (01)14987341110717	イグザレルトド ライシロップ小 児用 51.7mg 103.4mg	イグザレルトドライシロップ小児用添付文書  (01)14987341113787
イグザレルト錠 2.5mg	イグザレルト錠2.5mg添付文書  (01)14987341114012		