

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

リバーロキサバン「サワイ」

錠10mg/15mg・OD錠10mg/15mg

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

適正使用ガイド

小児用

静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

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。
- 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。

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、ダルナビル、ホスアンブ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、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールの経口又は注射剤を投与中の患者 [10.1、16.7.2参照]
- 2.9 エンシトレルビルを投与中の患者 [10.1参照]
- 2.10 ロナファルニブを投与中の患者 [10.1参照]
- 2.11 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〉
- 2.12 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]
- 〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉
- 2.13 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]

目 次

1 はじめに	1
適正使用に関するお願い	
作用機序	
処方時の確認事項	
2 効能又は効果と用法及び用量	5
3 副作用	6
(1) 重大な副作用	6
① 出血	
② 肝機能障害・黄疸	
③ 間質性肺疾患	
④ 血小板減少	
⑤ 急性腎障害	
(2) その他の副作用	6
4 投与する際の注意事項	7
(1) 特定の背景を有する患者に関する注意	7
① 出血リスクが高い患者について	
② 腎機能障害患者について	
③ 肝機能障害患者について	
④ 小児等について	
(2) 相互作用（併用禁忌及び併用注意の薬剤）の確認	9
(3) 投与前と投与中の注意事項	11
(4) 患者又はその家族への説明	12
(5) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて	13
① ワルファリンから本剤への切り替え	
② 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤への切り替え	
③ 本剤からワルファリンへの切り替え	
④ 本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え	
(6) 飲み忘れ時の対応	15
(7) 吐き出したり嘔吐したりした場合の対応	15
5 出血徴候の確認及びその対策	16
6 手術や侵襲的処置を行う場合の対応	17

本冊子をご覧になる先生方へ

本冊子は、小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」において
リバーロキサバン錠10mg/15mg・OD錠10mg/15mg「サワイ」を
適正に使用していただくための情報をまとめたものです。
適応症によって記載が異なる項目もあるため、ご注意ください。

1 はじめに

リバーロキサバン錠10mg/15mg「サワイ」・リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」（以下、本剤）は、選択的かつ直接作用型の血液凝固第Xa因子阻害剤です。

成人における「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」、「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」および小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能又は効果で承認されています。

本冊子では、小児における「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」において本剤を適正に使用していただくための注意事項を記載しています。本剤の投与にあたりましては、最新の電子添文及び本冊子の記載事項についてご留意いただき、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

リバーロキサバン錠10mg/15mg「サワイ」



(01)14987080007101

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」



(01)14987080040504

※専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、電子添文を閲覧できます。

●本冊子で使用する略語一覧

eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間国際標準比
VTE	Venous ThromboEmbolism	静脈血栓塞栓症

適正使用に関するお願い

(1) 本剤服用中の脳出血と血圧管理について

抗凝固剤を服用中に血圧管理が不十分な場合は脳出血のリスクが高まる可能性があります。リバーロキサバン製剤服用中の高血圧合併患者（成人）において、脳出血を発症しその後死亡に至った事例も報告されています。これらの症例については、血圧の管理が不十分であった点が脳出血発症の一因として考えられる、重症の高血圧合併症例が含まれています。

本剤の電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.1.1 出血リスクが高い患者」の項に「コントロールできない重症の高血圧症の患者」を記載し、注意喚起を行っています。**出血リスクの軽減のために、十分な血圧の管理をお願いいたします。**

(2) 本剤服用中の間質性肺疾患について

リバーロキサバン製剤服用中の患者（成人）において間質性肺疾患を発症した症例が報告されており、死亡に至った症例も報告されています。

本剤の電子添文「8. 重要な基本的注意」の項に「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。」と記載し、注意喚起を行っています。**間質性肺疾患の重症化を防ぐために、上記症状がありましたら、速やかな対応をお願いいたします。**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。

作用機序

本剤は、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示します。

内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子をリバーロキサバンが阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制されます。リバーロキサバンはトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用は有しません。

Perzborn E et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 514-521.

処方時の確認事項

処方時に確認いただきたい事項をまとめています。本剤を投与する際は、必ずご確認ください。

● 適応症/対象患者

下記の項目を必ず確認してください

- ☐ 静脈血栓塞栓症と診断された
- ☐ 血行動態が安定している
- ☐ 体重30kg以上の小児である

● 禁忌

下記の項目に1つでも該当する場合は本剤を投与しないでください

- ☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ☐ 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等）
- ☐ 凝固障害を伴う肝疾患の患者
- ☐ 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
- ☐ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ☐ リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビルを投与中の患者
- ☐ コピシスタットを含有する製剤を投与中の患者
- ☐ イトラコナゾール、ポサコナゾール、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
- ☐ エンシトレルビルを投与中の患者
- ☐ ロナファルニブを投与中の患者
- ☐ 急性細菌性心内膜炎（感染性心内膜炎）の患者
- ☐ 重度の腎障害（小児ではeGFR 30mL/min/1.73m²未満）のある患者

● 投与開始時の重要な確認事項

- ☐ 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。
- ☐ 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。

● 麻酔あるいは穿刺等との併用に関する確認事項

下記の項目に1つでも該当する場合は本剤の投与を控えてください

- ☐ 硬膜外カテーテル留置中の患者
- ☐ 脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い患者

● 用法及び用量に関連する注意

下記の項目を必ず確認してください

- ☐ 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。
- ☐ 体重30kg以上で錠剤の服用が困難な小児には、錠剤以外の剤形を選択すること。

● 慎重に投与する必要がある患者

下記の患者では出血リスクが高いため、特に注意が必要です

- ☐ 出血リスクが高い患者
 - ☐ 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
- ☐ 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者
- ☐ 中等度の腎障害のある患者

● その他の投与開始時の重要な確認事項

- ☐ 特に止血能に対して影響を及ぼす薬剤との併用はないか
 - ☐ 抗凝固剤 ☐ 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤
 - ☐ 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
 - ☐ 抗血小板剤（特に2剤併用中の患者） ☐ 血栓溶解剤
- ☐ 薬物相互作用により本剤の血中濃度に影響する薬剤との併用はないか
 - ☐ CYP3A4阻害剤（フルコナゾール、ホスフルコナゾール）
 - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク阻害剤（クラリスロマイシン、エリスロマイシン）
 - ☐ CYP3A4誘導剤（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）
 - ☐ CYP3A4及びP-糖タンパク誘導剤（リファンピシン）
- ☐ 患者や家族に対して十分に説明したか
 - ☐ 出血リスク
 - ☐ 重大な副作用の早期発見
 - ☐ 合併症や併用薬など出血リスクを増大させる因子の確認

2 効能又は効果と用法及び用量

4. 効能又は効果（抜粋）

小児

○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

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。

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〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈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。
〔錠のみ〕

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。

投与間隔及び投与期間に関する注意

- 約24時間の投与間隔をできる限り守るよう指導してください。
- 正確な時刻に投与できなかった場合には、できる限り投与の遅れは短くしてください。
- 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でください。

3 副作用

(1) 重大な副作用

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％）、脾破裂に至る脾臓出血（頻度不明）等の重篤な出血があらわれることがあります、死亡に至る例が報告されています。重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止してください。

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ります。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ます。

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増大することに十分に留意してください。

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、適切な処置を行ってください。

③ 間質性肺疾患

間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあります。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してください。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ってください。

④ 血小板減少

血小板減少（頻度不明）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、適切な処置を行ってください。

⑤ 急性腎障害

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害（頻度不明）があらわれることがあります。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、適切な処置を行ってください。

(2) その他の副作用

その他の副作用につきましては、電子添文に記載していますので、副作用があらわれた場合には必要に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

4 投与する際の注意事項

(1) 特定の背景を有する患者に関する注意

① 出血リスクが高い患者について

以下のような患者では、出血の危険性が増大することがあり注意が必要です。

- ・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

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してください。

② 腎機能障害患者について

重度の腎障害のある患者又は腎不全の患者には投与しないでください。

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ました。

中等度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、適否を慎重に検討してください。

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ります。

③ 肝機能障害患者について

凝固障害を伴う肝疾患の患者には投与しないでください。

出血の危険性が増大するおそれがあります。

肝疾患を合併する場合には、出血リスクの増大に十分に留意してください。

中等度以上の肝障害（Child-Pugh分類B又はCに相当）のある患者には投与しないでください。

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ります。

参考

肝機能の評価の指標には、肝硬変のステージ分類であるChild-Pugh分類を使用してください。
Child-Pugh分類B又はCに相当する患者では本剤は禁忌です。

■ Child-Pugh分類

スコア	1	2	3
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
血清アルブミン値 (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

Pugh RN et al.: Br J Surg. 1973; 60: 646-649. より改変

④ 小児等について

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してください。

- 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

生後6ヵ月未満の上記に該当する乳児を対象とした臨床試験は実施していません。

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ってください。

遺伝性血栓性素因のある患者について

血栓症を発症した新生児・小児には、止血に影響する遺伝性素因が存在する可能性があります。血栓症を生じた先天性心疾患の一部の患児にも遺伝性素因の関与が報告されています。日本人の主な遺伝性血栓性素因はプロテインC（PC）、プロテインS（PS）およびアンチトロンビン（AT）欠乏症で、いずれも常染色体顕性遺伝形式です。新生児期はPC欠乏症が主体で、重症PC欠乏症は新生児電撃性紫斑病や出血性脳梗塞をおこす予後不良な疾患です。本剤を用いた治療管理を開始する場合には、遺伝性血栓症の診療経験がある小児専門医と相談してください。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 編：新生児から成人期までに発症する特発性血栓症（EOT：early-onset thrombophilia）の診療ガイド，診断と治療社，2024，4-5. 落合正行 ほか：日本新生児成育医学会雑誌. 2020; 32(1): 52-56.

(2) 相互作用（併用禁忌及び併用注意の薬剤）の確認

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

■ 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） ダルナビル （ブリジスタ） ホスアンプレナビル （レクシヴァ）	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。
コビ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、シムツーザ）	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） 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）	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）	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。
ロナファルニブ （ゾキンヴィ）	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。

■ 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	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	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	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。	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	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。	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	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。

(3) 投与前と投与中の注意事項

副作用を早期に把握するため、以下の検査をすべての患者において適宜実施してください。

臨床検査及び身体所見	備考
全身状態及び身体所見の確認 (バイタルサイン、倦怠感の有無、咳嗽をはじめとする呼吸器症状など) ・問診 ・体重、血圧、心拍数、呼吸数 ・身体所見 (眼瞼結膜、眼球結膜の確認、胸部の聴診など)	出血等の副作用が生じることがあるので、左記検査を随時行ってください。 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、出血部位の検索をしてください。
血液学的検査 ・赤血球数 ・白血球数 ・ヘモグロビン ・血小板数	本剤は肝代謝並びに腎排泄により消失します。肝機能と腎機能の変化により血中濃度が変化し、出血等の副作用が増加する可能性があります。
生化学検査 ・肝機能 (AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン等) ・腎機能 (BUN、クレアチニン等)	薬剤性肝障害の発現をチェックするため、AST、ALT等も適宜測定してください。
便潜血検査	間質性肺疾患があらわれることがあるので、症状があれば胸部X線、胸部CT、血清マーカーなどの検査を適宜行ってください。

(4) 患者又はその家族への説明

- 1) 治療開始に先立ち、患者あるいはその家族に対して、治療法や本剤投与の有効性及び安全性（出血など）を十分説明し、理解を得てから投与を開始してください。
- 2) 本剤の投与について説明する際には、以下の資料を利用してください。
- 3) 飲み忘れがないように患者あるいはその家族へ注意喚起をしてください。

* 飲み忘れた場合の対応については、15ページ参照



〈患者及びその家族向け小冊子〉

〈患者カード〉

- 特に安全性の観点からは、次の項目に注意することが重要です。軽度の出血がみられた場合でも患者の判断で服用を勝手にやめないように伝え、事前に医師に相談するように指導してください。

(1) 出血や貧血の徴候の早期発見

- ① 内出血や止まりにくい鼻血や歯肉からの出血、鮮血便や黒色便がみられた場合にはすぐに医師に連絡するよう患者に伝えておく。
- ② 必要に応じて血算（ヘモグロビン値）や便潜血等の検査を受けるよう患者に伝えておく。

(2) その他重大な副作用（間質性肺疾患、急性腎障害及び肝機能障害・黄疸）の早期発見

- ① 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、速やかに医師に連絡するよう患者に指導する。
- ② 腎機能や肝機能の変動に注意する必要がある。他科受診時に腎機能や肝機能の情報を提供するか、もしくは臨床検査を定期的に受けて自身の状態を把握するよう患者に伝えておく。

(3) 合併症や併用薬など出血リスクを増大させる因子に注意する

- ① コントロールできない高血圧症患者では出血リスクが高いため、高血圧を合併する場合にはその治療を十分に受けるよう患者に伝えておく。
- ② また以下の場合には出血リスクが高くなるため、患者に注意喚起をしておくこと。
先天性又は後天性の出血性疾患のある患者、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等
- ③ 新たに抗凝固剤、抗血小板剤（特に2剤併用）、及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を服用される患者に対して、事前に相談するよう指導しておく。

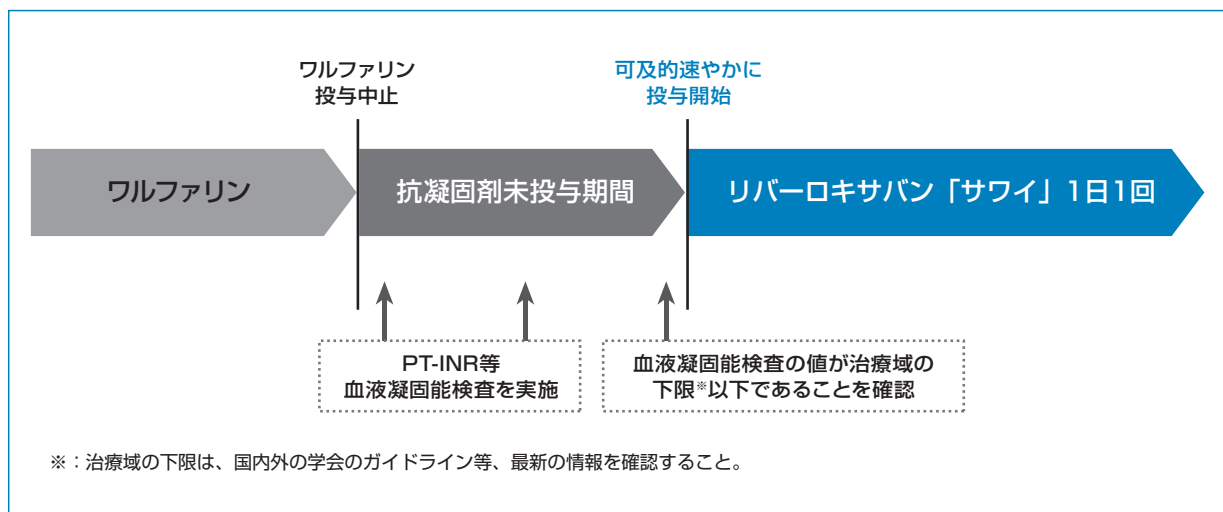
(5) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

重要な基本的注意

本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意してください。

① ワルファリンから本剤への切り替え

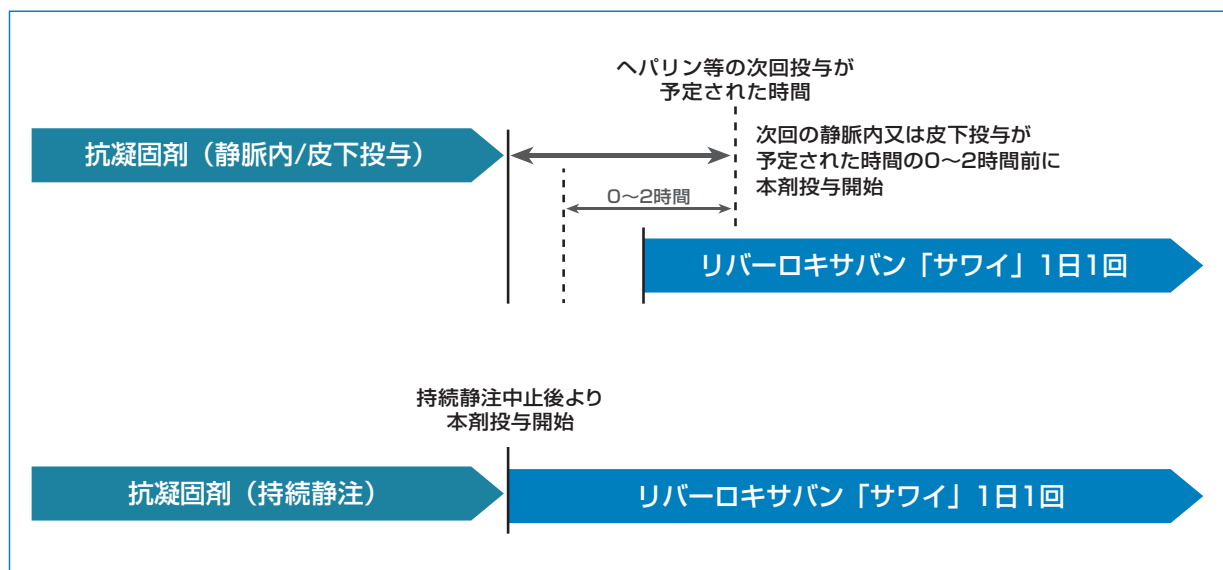
ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止したうえで、PT-INR等、血液凝固能検査を行い、治療域の下限以下であることを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始してください。



- ワルファリンの体内動態と抗凝固作用は個人差が大きく、肝あるいは腎障害などが複雑に関係します。
- ワルファリン中止に伴う血栓イベントリスクの上昇と、ワルファリンの効果が残っている状態での本剤追加による出血リスクの増大の両方に配慮し、頻回の血液凝固能検査を行うなど慎重に対応してください。

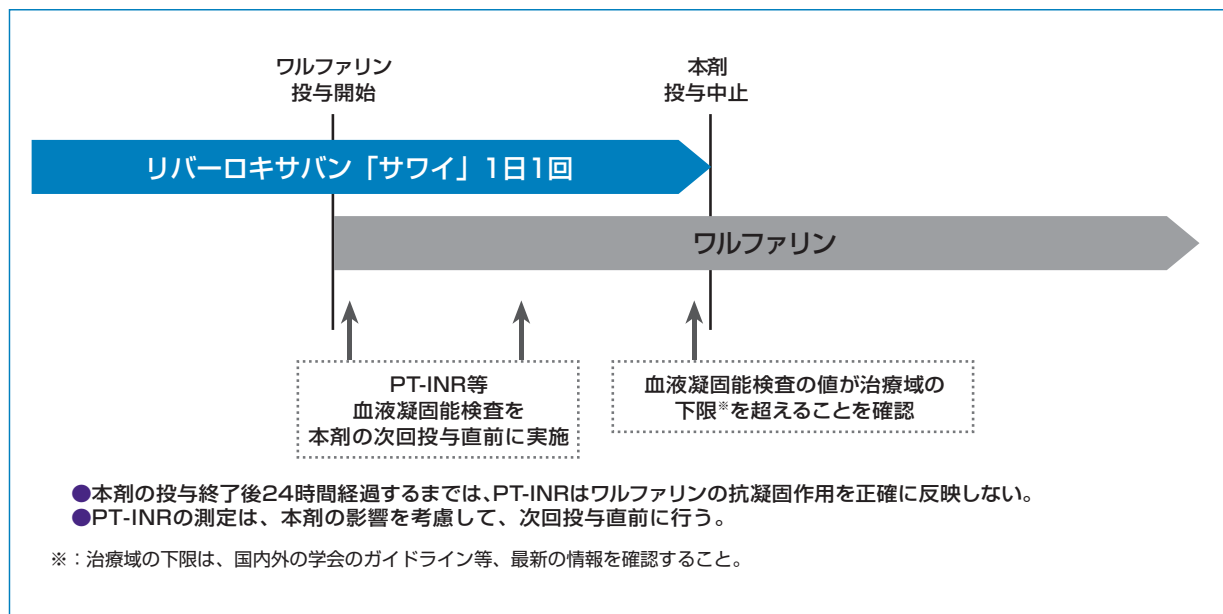
② 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤への切り替え

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、本剤の投与を開始してください。



③ 本剤からワルファリンへの切り替え

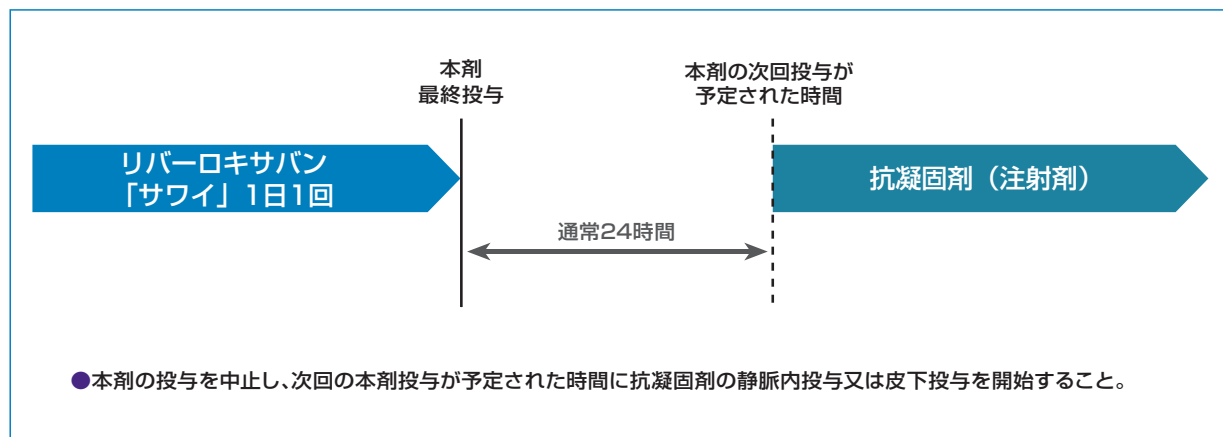
本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用してください。（小児の静脈血栓塞栓症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、ワルファリンを2日間併用した後にPT-INRを測定し、2.0以上であることを確認できた場合に本剤を中止しました。）なお、本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しません。



- 本剤と併用してワルファリンの投与を開始します。
- ワルファリン投与開始からPT-INRが治療域の下限を超えるまでには、ある程度の日数を必要とすることから、併用期間は慎重に経過観察をする必要があります。
- 本剤とワルファリンの併用による出血リスクを最小化するため、通常よりも頻回にPT-INR等血液凝固能検査を行い、慎重に経過観察を行います。
- PT-INRが治療域の下限を超えた時点で速やかに本剤を中止します。

④ 本剤から注射剤の抗凝固剤への切り替え

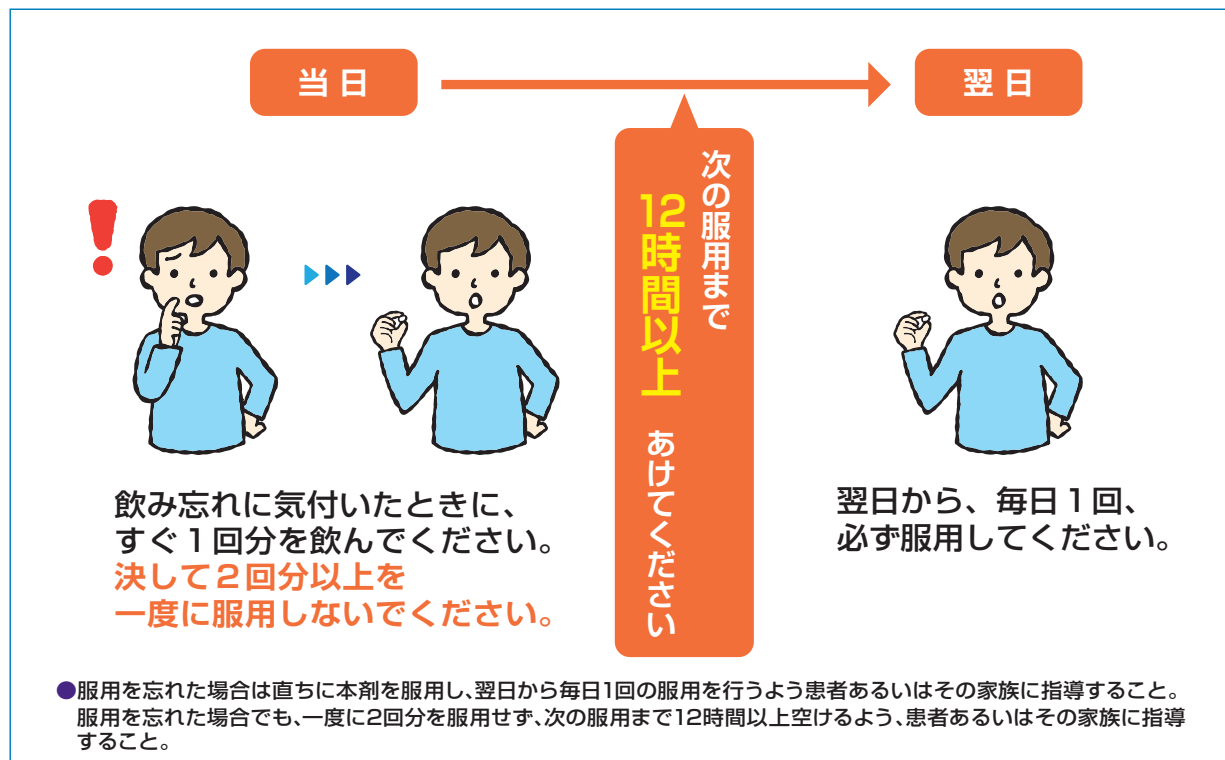
本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内又は皮下投与を開始してください。



(6) 飲み忘れ時の対応

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あるいはその家族に指導してください。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、患者あるいはその家族に指導してください。

■ 本剤を飲み忘れた場合の対応



(7) 吐き出したり嘔吐したりした場合の対応

本剤を吐き出したり嘔吐したりした場合には、以下のとおり対応するよう、患者あるいはその家族に指導してください。

■ 服用から30分以内の場合

1回分をもう一度服用してください。ただし、吐き気や嘔吐の症状を繰り返す場合は、すぐに医師に連絡してください。

■ 服用から30分以上経過している場合

もう一度服用したりしないで、次回の服用時に1回分を服用してください。

5 出血徴候の確認及びその対策

1. 警告（抜粋）

〈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]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

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

本剤投与中は出血の徴候を十分に観察し、臨床的に問題となる出血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ください。出血部位と部位別の出血症状については、以下をご参照ください。

参考

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が出現することが多く、紫斑、点状出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節腫脹、鼻出血、歯肉出血、過多月経などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがあります。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現します。また、稀に最初から以下の臓器症状が出現することもあります。

出血部位	自覚的症状	他覚的症状（所見）	画像診断検査等
頭蓋内出血	吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など。	項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、腱反射の亢進、異常反射の出現など	CT、MRI など
消化器系出血	食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状があり、進行すると大量下血や吐血がみられる。	便潜血陽性、血便	消化管内視鏡（消化管出血）、CT、エコー（腹腔内出血）など
泌尿器系出血	顕在化する前には頻尿、排尿時痛、下腹部痛の症状がみられ、進行すると肉眼的血尿が出現する。	血尿、尿潜血	尿検査
眼部出血	初期には目がかすむなどの症状があり、進行すると視力障害が出現する。重症の場合は失明の危険性がある。	視力障害、視野欠損	眼底検査（網膜の内出血）など
呼吸器系出血	血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると咯血が出現する。	血痰、画像の異常	胸部XP、CT（肺出血）など

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル：出血傾向」平成19年6月（令和4年2月改定）より作成

6 手術や侵襲的処置を行う場合の対応

1. 警告（抜粋）

〈静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制〉

- 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。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

- 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]

参考

下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制を検討した国外第Ⅲ相試験（RECORD試験）の結果及び本剤の薬物動態に基づき、海外の添付文書には以下が記載されています。

- ・カテーテル抜去後は6時間以上経過してから本剤を再開すること。
- ・穿刺による血管損傷が認められた場合の本剤投与のタイミングについては24時間延期すること。

