

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。

イグザレルト[®]錠 10mg, 15mg — 適正使用についてのお願い —

2014年1月
[製造販売元] バイエル薬品株式会社

イグザレルト錠服用中の間質性肺炎について

2012年の販売開始以降、イグザレルト[®]錠 10mg, 15mg（一般名：リバーロキサバン）の服用中に、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報告されております。

現在、本剤添付文書の「使用上の注意」の改訂準備を進めておりますが、それに先立ち、ご留意いただきたい事項と報告症例の概要をご案内させていただきます。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項にご留意ください。

1. 間質性肺炎の発現に注意してください。

咳嗽、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行い、間質性肺炎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ってください。

2. 本剤を服用中の患者に対して、咳嗽、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ください。

※2013年の推計使用者数：約20万人（2013年12月のデータに基づく推計）

[症例の概要]

症例 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
男 80代	心房粗動 (心筋虚血) (脂質異常症)	10mg 28日間	投与1日前 投与開始日 投与7日目 投与10日目頃 投与16日目 投与17日目 投与20日目 投与21日目 投与22日目 投与24日目 投与25日目 投与27日目 投与28日目 (投与中止日) 投与中止6日後 投与中止7日後 投与中止10日後	頻脈になり、他院 A でベラパミルの投与開始。 本剤(10mg/日)投与開始。 心房粗動に対し、他院 B でアブレーション。アブレーション後からベラパミル中止で、本剤は継続投与。 発熱と咳あり。37.5℃台の発熱で、その後も多少認められた。 他院 C でミノサイクリン、アルジオキサ、トラネキサム酸とカルボシステイン、アセトアミノフェンを投与。 下腿などにそう痒感を伴う直径 1cm 程度の皮疹が多く発現。 呼吸器症状よくなり、他院 D 受診し、胸部 X 線で浸潤陰影を指摘され、追加処方はなく当院紹介となる。 当院受診。感染性肺炎を考えてセフトリアキソンの開始。 入院時所見 36.2℃, HR:74, 酸素飽和度:96%, 血圧:125/73mmHg, 呼吸音:断続性ラ音聴取。 採血 CRP:15.9, WBC:12360, Eosino:4.4%, LDH:251, プロカルシトニン:0.12, RAHA:640, 可溶性 IL2-R:1830, IgE:5000 胸部 X 線は左肺の萎縮と左右肺の外側中心のすりガラスから浸潤陰影が上肺野から下肺野まであり、CT ではさらに下肺野に蜂巣肺認めた。左に胸水が少しあるが目立ったリンパ節腫大はなさそうであった。肺機能は拘束性及び混合性障害で拡散能は比較的保たれていた。 6 分間歩行では 370m 歩行可能で、酸素飽和度 92%と心肺機能は保たれていた。 セフトリアキソン中止し、症状緩和目的でツロブテロール貼付剤 1mg のみ貼付。 コデイン製剤 4.5mL で開始。37℃台の発熱、乾性咳嗽が続き、好酸球の実数も 1185 に増加。皮膚症状は落ち着く。この日までの数日においても肺の浸潤陰影がひろがり、左肺はさらに小さくなっているように見えた。 プレドニゾン 50mg で開始。本剤の投与中止。 好酸球数は減らず、呼吸不全増悪し、ステロイド大量療法(メチルプレドニゾン 500mg~1000mg/日、点滴)開始。 胸部 CT: 両側肺には間質影の増強を不規則に認める。左胸腔には少量の胸水貯留が見られる。病的腫大リンパ節は見られない。 好酸球数ゼロになったが呼吸不全進行し、NPPV(非侵襲的陽圧換気法)つけてもよくなり、 間質性肺炎により死亡に至る。	死亡

臨床検査値

項目	基準値	投与 21 日目	投与 24 日目	投与 27 日目	投与中止 3 日後	投与中止 6 日後
LDH	120-240	251		185	266	328
CRP	0-0.3	15.94		11.28	10.15	10.35
WBC	3300-9000	12360		12100	19810	23720
KL-6	0-500					437
SP-D	0-110		184			

併用薬:クロピドグレル硫酸塩, ミノサイクリン塩酸塩, アルジオキサ, トラネキサム酸, カルボシステイン, ラベプラゾールナトリウム, ピタバスタチンカルシウム, カルベジロール, ベラパミル塩酸塩, アセトアミノフェン

症例 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
女 80代	心房細動 (慢性腎不全) (狭心症) (骨粗鬆症) (体位性めまい) (緊張性膀胱)	10mg 4日間	投与開始日 投与4日目 (投与中止日)	ダビガトラン(150mg/日)から本剤(10mg/日)へ変更。 帰宅中に呼吸困難で動けなくなり、来院。3日前に97%であったSpO ₂ が91%へ低下。胸部X線上、間質性肺炎像を認めた。CRP:6.46mg/dLに上昇、プロカルシトニン:0.5ng/mL未満、KL-6:1498U/mLに上昇、CCP:0.5U/mL、RF:2U/mLに上昇。本剤切り換え前に胸部X線を撮っていたが、何も認められなかった。本剤の投与中止。 【間質性肺炎についての臨床所見】 自覚症状:乾性咳嗽有り、労作時呼吸困難有り、発熱なし 他覚所見:捻髪音なし、ばち指なし その他の症状・所見:労作時呼吸困難でトイレ歩行も不可能な状態	軽快
		投与中止1日後	入院の上、プレドニゾロン(30mg/日)投与による治療を開始する。SP-A:71.9ng/mL。		
		投与中止30日後	KL-6:2390U/mL、SP-A:53.9ng/mL、CRP:1.02mg/dL。		
			投与中止43日後	プレドニゾロン(10mg/日)の投与でCRP:0.53mg/dLとなり、主にO ₂ 吸入なしで入院生活が可能となっている。その後、間質性肺炎は軽快(日付不明)。	

臨床検査値

項目	基準値	投与35日前	投与中止日	投与中止 1日後	投与中止 2日後	投与中止 30日後	投与中止 43日後
WBC	3600-9000	4600			7100	5200	4800
CRP	0.00-0.30		6.46		1.24	1.02	0.53
LDH	107-230	169			377	227	220
KL-6			1498			2390	
SP-A				71.9		53.9	

併用薬:ミノドロン酸水和物, ランソプラゾール, ピルシカイニド塩酸塩水和物, ベニジピン塩酸塩, ベタヒスチンメシル酸塩, クロピドグレル硫酸塩, コハク酸ソリフェナシン, 一硝酸イソソルビド

症例 3

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 80代	心房細動 (良性前立腺肥大症) (脊柱管狭窄症) (変形性関節症) (大腿骨頸部骨折) (元タバコ使用者)	15mg 59日間	投与開始日 投与 52 日目 投与 55 日目 投与 59 日目 (投与中止日) 投与中止 1 日後 投与中止 4 日後 投与中止 6 日後 投与中止 7 日後 投与中止 9 日後 投与中止 12 日後 投与中止 16 日後 投与中止 18 日後 投与中止 26 日後 投与中止 28 日後 投与中止 30 日後 投与中止 32 日後 投与中止 40 日後	ワルファリンから本剤(15mg/日)へ変更。 夜間、咳嗽が出現。 咳嗽が増悪、血痰が出現。 血痰の増悪を認め、当院の救急外来を受診。胸部X線で両側上肺野のすりガラス影、CTで両側上葉優位にすりガラス影・浸潤影、著明な容積減少あり、緊急入院。薬剤性肺障害、肺泡出血が出現。以後の本剤の投与中止。 プレドニゾン(PSL)50mg/日の投与を開始。酸素 5L マスク投与。 酸素 15L リザーバーマスクへ増悪。ステロイドパルス(メチルプレドニゾン, 1g×3日間)開始。 ステロイドパルス終了。PSL 50mg/日の投与を継続。 酸素 7L マスクへ。 酸素 6L マスクへ。 酸素 4L 経鼻へ。 酸素 1L 経鼻へ。 リハビリ開始。 PSL 50mg→40mg/日へ減量。 CTですりガラス影の改善あり。薬剤性肺障害は、回復。 酸素、労作時のみ 3L 経鼻へ。 酸素投与終了。 退院。外来での経過観察へ移行。	回復
臨床検査値					
項目		基準値	投与開始日	投与 59 日目	投与中止 29 日後
WBC		3500-9000	4500	9000	7100
CRP		0-0.4	0.1	13.9	0.0
LDH		118-226	200	346	240
KL-6				495	1610
SP-D					83.4
併用薬:ビソプロロールフマル酸塩, プラバスタチンナトリウム					

お問い合わせ先
 バイエル薬品株式会社 くすり相談
 フリーダイヤル 0120-106-398
 受付時間:9:00~17:30(土、日、祝日、弊社休日を除く)

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