

2

リバーロキサバンによる 間質性肺疾患について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	リバーロキサバン	イグザレルト錠10mg, 同錠15mg (バイエル薬品)
薬効分類等	血液凝固阻止剤	
効能・効果	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	

1. はじめに

リバーロキサバン（イグザレルト錠（以下、「本剤」という。））は、活性型血液凝固第X因子を選択的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制します。国内においては平成24年1月に「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」の効能・効果で承認されました。平成25年12月の出荷錠数に基づく製造販売業者の推計では、約20万人の患者に使用されています。

今般、国内において、本剤の投与後に間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されたことから、製造販売業者に対して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）は本剤による間質性肺疾患に関する医療従事者向けの資材の作成・配布を行うよう指示するとともに、厚生労働省は平成26年2月6日に本剤の使用上の注意の改訂を指示しました。

その経緯及び内容について紹介します。

2. 経緯

非弁膜症性心房細動患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、間質性肺疾患の有害事象が本剤群（639例）で2例（0.31%）、対照群のワルファリン群（639例）で4例（0.63%）認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった症例は本剤群の1例でした。

平成24年4月の発売以降、国内において本剤の服用開始後に間質性肺炎を発現した症例が集積し、転帰死亡症例も報告されたことから、PMDAは、本剤による間質性肺炎に関する注意喚起の必要性について検討を開始しました。

検討の過程で、間質性肺炎が発現し転帰死亡に至った症例では、間質性肺炎の徴候が認められていたにもかかわらず、本剤の投与が継続されており、一方、間質性肺炎が回復した症例では、早期に本剤

の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の処置が行われていた症例もあることが分かりました。PMDAと厚生労働省は、本剤の使用患者数の増加に伴い報告数も増加していることを踏まえ、間質性肺炎の早期発見及び発現時の早急な対応が重要であると判断し、平成26年1月、製造販売業者に対し、間質性肺炎に関して早急に注意喚起を行うための医療従事者向け資材の作成・配布を指示するとともに、添付文書の改訂内容について検討しました。

PMDAにおける調査の結果、本剤の販売開始（平成24年4月）から、平成26年1月17日までに報告された間質性肺炎13例のうち、本剤と因果関係が否定できないと考えられる症例が4例（うち転帰死亡1例）認められました。これらの症例の中には血痰や肺胞出血を伴う場合もあったこと、間質性肺炎というよりは肺胞出血による肺障害の可能性が高いと考えられる症例もあったこと等から、間質性肺疾患として注意喚起することが適切と判断し、平成26年2月に、厚生労働省は製造販売業者に対し、間質性肺疾患の注意喚起として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の初期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旨の記載、及び「重大な副作用」の項に、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、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行う旨の記載を追記するよう指示しました。

3. 本剤による間質性肺疾患の発現状況について

本剤の投与開始後に間質性肺疾患を発現した症例で、本剤と因果関係が否定できないと考えられる4例のうち2例について、以下に紹介します。

症例の概要

No.	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
1	男 80代	心房粗動 (心筋虚血) (脂質異常症)	10mg 28日間	<p>間質性肺疾患</p> <p>投与1日前 頻脈になり、他院Aでベラパミルの投与開始。 投与開始日 本剤（10mg/日）投与開始。 投与7日目 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。 投与10日目頃 発熱と咳あり。37.5℃台の発熱で、その後も多少認められた。 投与16日目 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。 投与17日目 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。 投与20日目 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。 投与21日目 当院受診。感染性肺炎を考えてセフトリアキソンの開始。 投与22日目 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：12,360、Eosino：4.4%、LDH：251、プロカルシトニン：0.12、RAHA：640、可溶性IL2-R：1,830、IgErist：5,000 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。 投与24日目 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。</p>

投与25日目	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。
投与27日目	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1,185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。
投与28日目 (投与中止日)	プレドニゾン50mgで開始。本剤の投与中止。
中止6日後	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～1,000mg/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。
中止7日後	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）つけてもよくなりず。
中止10日後	間質性肺炎により死亡に至る。

臨床検査値

	投与 21日目	投与 24日目	投与 27日目	中止 3日後	中止 6日後
WBC (/mm ³)	12,360	—	12,100	19,810	23,720
CRP (mg/dL)	15.94	—	11.28	10.15	10.35
LDH (IU/L)	251	—	185	266	328
KL-6 (U/mL)	—	—	—	—	437
SP-D (ng/mL)	—	184	—	—	—

併用薬：クロピドグレル硫酸塩、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

症例の概要

No.	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
2	男 80代	心房細動 (高脂血症)	15mg 59日間	<p>間質性肺疾患</p> <p>投与開始日 ワルファリンから本剤（15mg/日）へ変更。</p> <p>投与52日目 夜間、咳嗽が出現。</p> <p>投与55日目 咳嗽が増悪、血痰が出現。</p> <p>投与59日目 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、肺胞出血が出現。以後の本剤の投与中止。</p> <p>中止1日後 プレドニゾン（PSL）50mg/日の投与を開始。酸素5Lマスク投与。</p> <p>中止4日後 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。</p> <p>中止6日後 ステロイドパルス終了。PSL 50mg/日の投与を継続。</p> <p>中止7日後 酸素7Lマスクへ。</p> <p>中止9日後 酸素6Lマスクへ。</p> <p>中止12日後 酸素4L経鼻へ。</p> <p>中止16日後 酸素1L経鼻へ。</p> <p>中止18日後 リハビリ開始。</p> <p>中止26日後 PSL 50mg→40mg/日へ減量。</p> <p>中止28日後 CTですりガラス影の改善あり。薬剤性肺障害は、回復。</p> <p>中止30日後 酸素、労作時のみ3L経鼻へ。</p> <p>中止32日後 酸素投与終了。</p> <p>中止40日後 退院。外来での経過観察へ移行。</p>

臨床検査値			
	投与開始日	投与59日目	中止29日後
WBC (/mm ³)	4,500	9,000	7,100
CRP (mg/dL)	0.1	13.9	0.0
LDH (IU/L)	200	346	240
KL-6 (U/mL)	—	495	1,610
SP-D (ng/mL)	—	—	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

4. 間質性肺疾患に対する注意事項について

下表の通り、平成26年2月の添付文書改訂により、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】の項において、間質性肺疾患に関する注意が追記されましたので、間質性肺疾患の発現並びに患者指導について留意の上、対応をお願いします。

表 リバーロキサバンの添付文書における間質性肺疾患に関する注意（平成26年2月）

【重要な基本的注意】	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。
【重大な副作用】	間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、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。

間質性肺疾患が疑われた場合には、速やかに呼吸器の専門医と連携し迅速に診断を得る等して適切な対応をお願いします。

また、本剤においては、「重要な基本的注意」の項や「相互作用」の項にて、抗血小板剤との併用による出血リスクの増加について注意喚起がなされていますが、肺胞出血のリスクの増加についても、改めて留意してください。

なお、平成26年1月末日より医療従事者向けに配布している、本剤による間質性肺疾患に関する注意喚起は、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページの「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」に掲載して、情報提供を行っています (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201401_1.pdf)。

引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。