医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号	873339

イグザレルト適正使用ガイド 第3版

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

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト®錠2.5mg

Xarelto®（リバーロキサバン）

薬価基準収載

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

1. 警告（抜粋）

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]

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。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

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、ホスアンプ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。]
2.12 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満）の患者[9.2.1、16.6.1参照]

バイエル薬品株式会社

作成年月：2026年2月
版番号：第3版

イグザレルト適正使用ガイド

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

◆監修

福岡山王病院 病院長・循環器センター長
福岡国際医療福祉大学 教授

横井　宏佳 先生

Contents

1 **はじめに（適正使用のお願い）** …… 5
処方時のチェックシート

2 **効能又は効果と用法及び用量** …… 10

3 **本剤の作用機序** …… 13

4 **重大な副作用・その他の副作用** …… 14

5 **投与に際して** …… 16

（1）特定の背景を有する患者に関する注意
①出血の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
（2）相互作用（併用禁忌及び併用注意の薬剤）の確認
（3）投与前と投与中の注意事項
（4）患者又はその家族への説明
（5）本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて
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

6 **出血徴候の確認及びその対策** …… 28

7 **手術及び侵襲的処置を行う場合の対応** …… 29

1 はじめに（適正使用のお願い）

イグザレルトは、選択的かつ直接作用型の血液凝固第Xa因子阻害剤です。
イグザレルト®錠2.5mg（以下、本剤）は、「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」の効能又は効果で、アスピリン81～100mg/日との併用療法*にて2022年6月20日に承認されました。
「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」（以下、当該適応症）に関する臨床試験として、下肢血行再建術施行後の症候性末梢動脈疾患患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験を実施し、アスピリン100mg1日1回**に本剤又はプラセボを1日2回上乗せ投与した2群間で有効性と安全性を比較検討しました。
なお、本剤においては、2023年11月に、小児における「Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果が追加されました。

*抗血小板剤2剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用し、クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめる。
**治験担当医師の判断により、クロピドグレルの投与を本治験組入れの根拠とする血行再建術後最長30日間（治験担当医師が必要と判断した場合は最長6ヵ月間）の予定で追加可能。

臨床試験の安全性のデータは厳格に管理された医療環境下で評価されたものであり、市販後の実地臨床における使用では、出血性副作用に対するより一層の注意が必要です。

本剤を当該適応症患者に使用する際に、重篤な出血性副作用が発生するリスクを最小限に抑え、安全性に重点を置いた適正使用の理解と普及を図るために本ガイドを作成しました。最新の電子添文を熟読のうえ、本ガイドを参考に、本剤をご使用くださいますようお願いします。

イグザレルトの適応症

**イグザレルトは、本邦において、当該適応症を含め、これまで以下の適応症について承認を取得しています。
また、各適応症により承認された剤形は異なります。
電子添文において各適応症の用法及び用量をご確認のうえ、ご注意いただき、ご使用をお願いいたします。**

各適応症の承認年月	適応症	剤形
2012年1月	成人：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	イグザレルト錠10mg/15mg
2015年9月	成人：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	イグザレルト錠10mg/15mg
	成人：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	イグザレルト細粒分包10mg/15mg
2015年12月	成人：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	イグザレルト細粒分包10mg/15mg
2020年8月	成人：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	イグザレルトOD錠10mg/15mg
2021年1月	小児：静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	イグザレルト錠、細粒分包及びOD錠10mg/15mg、イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg
2022年6月	成人：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	イグザレルト錠2.5mg
2023年11月	小児：Fontan手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制	イグザレルト錠2.5mg、イグザレルト錠、細粒分包及びOD錠10mg、イグザレルトドライシロップ小児用51.7mg/103.4mg

「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。

適正使用に関するお願い*（1）

◆ イグザレルト服用中の脳出血と血圧管理について

本剤投与中の高血圧症合併例については、出血リスクの軽減のため、十分な血圧管理をお願いいたします。

イグザレルト服用中の高血圧症合併患者において、脳出血を発症し、その後死亡に至った事例が非弁膜症性心房細動における脳卒中予防の市販直後調査期間に報告されています。これらの症例には、血圧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、重症の高血圧症合併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、注意喚起を行っております。

本剤投与中の高血圧症合併患者においては、出血リスクの軽減のため、十分な血圧管理をお願いいたします。

*2012年9月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

適正使用に関するお願い*(2)

◆ イグザレルト服用中の間質性肺疾患について

イグザレルト服用中の患者において、間質性肺疾患を発症した症例が報告されており、その中には死亡に至った症例も報告されています。

本剤の電子添文における「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、注意喚起を行っておりますため、患者へのご指導をお願いいたします。また、「11.1 重大な副作用」の項に記載しておりますとおり、間質性肺疾患は、血痰、肺胞出血を伴う場合もありますので、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、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お願いいたします。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。

*2014年1月に「イグザレルト錠」に関する適正使用のお願いが発出されています。

本剤を当該適応症患者に処方する際に必ず確認いただきたい項目をまとめたチェックシートです。
処方時にご使用ください。

処方時のチェックシート

適応症のチェック

以下の項目を必ず確認してください

□ 末梢動脈疾患（末梢閉塞性動脈疾患）と診断された
□ 下肢血行再建術が施行され、止血が確認できている
□ アスピリン（81～100mg/日）と併用されている

禁忌に関するチェック

以下の項目に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
□ コビ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
□ 腎不全（eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満）の患者

麻酔あるいは穿刺等との併用に関するチェック

以下の項目を併用する場合は神経障害の徴候及び症状について十分に注意してください
異常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

□ 脊椎・硬膜外麻酔
□ 腰椎穿刺等

慎重に投与する必要がある患者のチェック

以下の患者では出血リスクが高いので、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、血小板機能異常等）
- □ 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
- □ 消化管潰瘍発症後の患者
- □ 頭蓋内出血発症後の患者
- □ 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の患者
- □ 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

□ 低体重の患者（50kg以下）

□ 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者

□ 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者*

□ 中等度又は重度の腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス15～49mL/min）

□ 高齢者（75歳以上）

*P16「4. 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者」を参照してください。

その他の投与開始時の重要なチェックポイント

□ 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を確認すること
- □ 抗凝固剤
- □ 抗血小板剤（特に2剤併用中の患者）
- □ 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
- □ 血栓溶解剤

□ 薬物相互作用により本剤の曝露量に影響する薬剤との併用はないかを確認すること
- □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）

□ 患者又はその家族に対する説明は十分か確認すること
- □ 出血リスク
- □ 合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子の確認
- □ 重大な副作用の早期発見

2 効能又は効果と用法及び用量

効能又は効果　（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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

用法及び用量　（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。なお、患者の状態に応じて本剤又はアスピリンの中断等を考慮すること。［10.2参照］

7.2 下肢血行再建術施行後の初期治療において抗血小板剤2剤併用療法が必要な場合は、アスピリンとクロピドグレルを使用すること。クロピドグレルの使用期間は必要最低限にとどめること。［8.4、10.2参照］

7.3 本剤の投与は、下肢血行再建術が成功し、止血が確認できた後、早期に開始すること。［17.1.1参照］

参 考

国際共同第Ⅲ相試験：VOYAGER PAD試験における下肢血行再建術施行から治験薬投与開始までの期間別の有効性イベント（ITT解析対象集団）及びTIMI分類の大出血（安全性解析対象集団）の発現状況

評価項目 構成要素	下肢血行再建術施行からの期間	本剤群※2（3,286例） 発現割合%（発現例数/解析対象例数）	プラセボ群※3（3,278例） 発現割合%（発現例数/解析対象例数）	本剤群※2vsプラセボ群※3 ハザード比※4［95%信頼区間］
血栓性血管イベント※1	5日以内	13.2(241/1,825)	16.8(300/1,786)	0.77[0.65,0.92]
	5日超10日以内	17.8(238/1,335)	19.0(258/1,359)	0.92[0.77,1.10]
	10日超	26.0(25/96)	22.3(23/103)	1.26[0.71,2.22]
心筋梗塞	5日以内	3.6(66/1,825)	4.2(75/1,786)	0.86[0.62,1.20]
	5日超10日以内	4.5(60/1,335)	4.9(66/1,359)	0.92[0.65,1.31]
	10日超	2.1(2/96)	6.8(7/103)	0.31[0.06,1.47]
虚血性脳卒中	5日以内	1.6(29/1,825)	2.5(45/1,786)	0.64[0.40,1.02]
	5日超10日以内	3.0(40/1,335)	2.4(32/1,359)	1.27[0.80,2.03]
	10日超	2.1(2/96)	4.9(5/103)	0.37[0.07,1.91]
心血管死	5日以内	5.9(107/1,825)	4.5(81/1,786)	1.32[0.99,1.76]
	5日超10日以内	6.1(81/1,335)	6.1(83/1,359)	0.99[0.73,1.34]
	10日超	8.3(8/96)	7.8(8/103)	1.09[0.41,2.90]
急性下肢虚血	5日以内	4.2(77/1,825)	7.2(129/1,786)	0.58[0.44,0.77]
	5日超10日以内	4.9(66/1,335)	6.8(92/1,359)	0.71[0.52,0.97]
	10日超	11.5(11/96)	4.9(5/103)	2.58[0.90,7.45]
血管系の原因による大切断	5日以内	1.9(34/1,825)	2.4(42/1,786)	0.81[0.51,1.27]
	5日超10日以内	4.3(58/1,335)	4.9(67/1,359)	0.87[0.61,1.23]
	10日超	11.5(11/96)	4.9(5/103)	2.55[0.89,7.34]
評価項目	**下肢血行再建術施行からの期間**	**本剤群※2（3,256例） 発現割合%（発現例数/解析対象例数）**	**プラセボ群※3（3,248例） 発現割合%（発現例数/解析対象例数）**	**本剤群※2vsプラセボ群※3 ハザード比※4［95%信頼区間］**
TIMI分類の大出血	5日以内	1.6(30/1,825)	1.2(22/1,786)	1.35[0.78,2.34]
	5日超10日以内	2.2(30/1,335)	1.5(20/1,359)	1.57[0.89,2.76]
	10日超	2.1(2/96)	1.9(2/103)	1.10[0.15,7.98]

※1：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
※2：イグザレルト+アスピリン群
※3：アスピリン単剤群
※4：血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無<①外科的血行再建術、②血管内血行再建術（クロピドグレル使用あり）、③血管内血行再建術（クロピドグレル使用なし）>で層別したCox比例ハザードモデル（共変量：投与群）

承認時評価資料より改変

参考

非弁膜症性心房細動又は静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）を合併する場合の留意点

非弁膜症性心房細動又は静脈血栓塞栓症の患者が下肢血行再建術を受けた場合、もしくは下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者が非弁膜症性心房細動又は静脈血栓塞栓症を合併した場合には、本剤の用量は「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」（以下、SPAF適応）及び「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」（以下、成人VTE適応）（次頁の「参考」を参照してください）の承認用量より低用量であることから、SPAF適応及び成人VTE適応の用法及び用量にてイグザレルトを投与してください。
成人VTE適応でのイグザレルトの投与が必要と判断される期間が終了する場合には、「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」の用法及び用量へ変更してください。
SPAF適応及び成人VTE適応にてイグザレルトを投与する際のアスピリン併用については、出血の危険性が増大するおそれがあるので、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断し、投与中は観察を十分に行ってください（P19「10.2 併用注意」を参照してください）。

1）Sato H et al.: Stroke 2006; 37: 447-451.
2）Brighton TA et al.: N Engl J Med 2012; 367: 1979-1987.

NVAFもしくはVTE(維持療法期間中)でイグザレルト服用中にPADによる下肢血行再建術を受けた場合

疾患		イグザレルトの用法及び用量	アスピリンの用法及び用量
NVAF		15mg 1日1回 (CL_{CR}: 15～49mL/min: 10mg 1日1回)	81～100mg/日で併用:出血の危険性が増大するおそれがあるので、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。
VTE	VTE再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間中	15mg 1日1回	
	VTE再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間終了後	2.5mg 1日2回	81～100mg/日で併用

下肢血行再建術施行後のPAD患者がNVAFもしくはVTEを合併した場合

疾患		イグザレルトの用法及び用量	アスピリンの用法及び用量
NVAF		15mg 1日1回 (CL_{CR}: 15～49mL/min: 10mg 1日1回)	81～100mg/日で併用:出血の危険性が増大するおそれがあるので、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。
VTE	VTE再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間中	15mg 1日1回 (VTE発症後の初期治療3週間は、15mg 1日2回)	
	VTE再発抑制のための抗凝固療法が必要と判断される期間終了後	2.5mg 1日2回	81～100mg/日で併用

NVAF:非弁膜症性心房細動、VTE:静脈血栓塞栓症、PAD:末梢動脈疾患、CL_{CR}:クレアチニンクリアランス

参 考

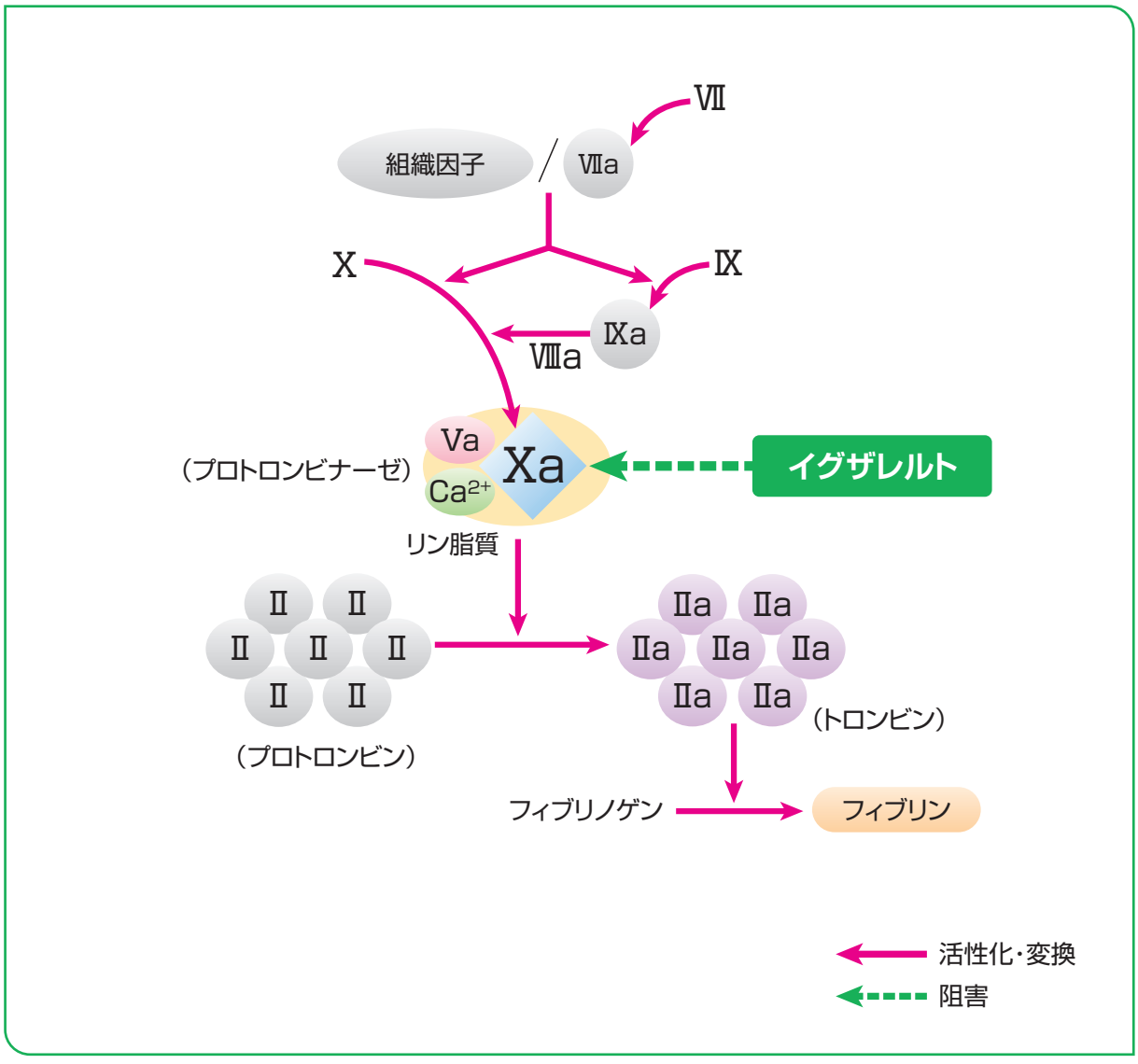
	効能又は効果	用法及び用量
SPAF適応	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg1日1回に減量する。
成人VTE適応	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。

3 本剤の作用機序

血液凝固系は、第Ⅶa因子と組織因子の複合体（古典的な外因系）や第Ⅸ因子（古典的な内因系）の刺激により活性化され、その刺激は第Xa因子で合流し、血栓形成に重要なトロンビンやフィブリンが生成されます。凝固系は増幅反応（カスケード反応）であり、1分子の第Xa因子により約1,000分子のトロンビンが産生されます。また第Xa因子は、血小板などのリン脂質膜上で第Va因子やCaイオンとともにプロトロンビナーゼ複合体（prothrombinase complex）を形成することによりその活性が増幅され、トロンビンの生成速度は約30万倍高まります。

このように第Xa因子は凝固系の中心に位置し、血栓形成に重要な役割を果たしています。イグザレルトは遊離型第Xa因子だけではなくプロトロンビナーゼ複合体の第Xa因子にも選択的に直接結合し、可逆的に阻害することで効率的にトロンビンやフィブリンの産生を阻害し血栓塞栓症を抑制することができます。

■ 作用機序



4 重大な副作用・その他の副作用

11. 副作用

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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、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。
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］

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。

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を行うこと。［8.7参照］

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。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。

11.2 その他の副作用

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

	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、Al-P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	

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。

5 投与に際して

（1）特定の背景を有する患者に関する注意

①出血のリスクが高い患者について

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

2. 低体重の患者

出血の危険性が増大することがある。

3. 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。

4. 脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者

脳卒中又はTIAの既往歴のある下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者には、本剤投与の適否を慎重に検討すること。特に、脳卒中発症後日の浅い患者*や抗血小板剤2剤を併用している患者では出血リスクが増大するおそれがある。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臨床試験では、当該既往歴のある患者は除外されている。

*冠動脈疾患又は末梢動脈疾患の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（COMPASS試験、本邦未承認）では、脳卒中発症後1ヵ月以内の患者は除外していた。

②腎機能障害患者について

腎機能障害患者

1. 腎不全の患者

   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、eGFR15mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている。[2.12、16.6.1参照]

2. 重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。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]

3. 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。クレアチニンクリアランス30～49mL/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]

③肝機能障害患者について

肝機能障害患者

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]

2. 中等度以上の肝障害のある患者（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、出血の危険性が増大するおそれがある。[2.4、16.6.2参照]

参考

■Child-Pugh分類

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

（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）

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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（プリジスタ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ［2.6、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（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） ［2.7参照］	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） ［2.8、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） ［2.9参照］	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） ［2.10参照］	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）（抜粋）

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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 [7.1、7.2、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。 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。
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（アルテプラーゼ等）	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 [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。
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。

◆ 他剤による、抗血小板療法又は抗凝固療法を行う場合の留意点

①クロピドグレル等の抗血小板療法

・本剤及びアスピリン81~100mg/日との併用に加え、他の抗血小板剤を併用する際には、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してください。

・下肢血行再建術施行後の初期治療において、医師が必要と判断した場合、本剤及びアスピリン81～100mg/日との併用に加え、クロピドグレルを併用できます。ただし、クロピドグレルとの併用期間は必要最低限にとどめてください。

参 考

有効性主要評価項目の血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別での成績（国際共同第Ⅲ相試験：VOYAGER PAD試験、ITT解析対象集団/評価期間※1、ICAC判定）

評価項目	本剤群※2		プラセボ群※3		本剤群※2 vsプラセボ群※3
構成要素	n(%)	%/年 [95%信頼区間]	n(%)	%/年 [95%信頼区間]	ハザード比※4 [95%信頼区間]
外科的血行再建術	N=1,133		N=1,138		
血栓性血管イベント※5	203(17.9%)	8.10[7.02,9.29]	249(21.9%)	10.33[9.09,11.70]	0.79[0.66,0.95]
心筋梗塞	37(3.3%)	1.37[0.96,1.89]	42(3.7%)	1.58[1.14,2.13]	0.87[0.56,1.35]
虚血性脳卒中	17(1.5%)	0.63[0.37,1.00]	28(2.5%)	1.05[0.70,1.51]	0.60[0.33,1.10]
心血管死	62(5.5%)	2.24[1.72,2.87]	83(7.3%)	3.03[2.42,3.76]	0.74[0.53,1.03]
急性下肢虚血	85(7.5%)	3.27[2.61,4.04]	114(10.0%)	4.56[3.76,5.47]	0.73[0.55,0.97]
血管系の原因による大切断	66(5.8%)	2.50[1.93,3.18]	68(6.0%)	2.61[2.02,3.30]	0.96[0.69,1.35]
血管内血行再建術（クロピドグレル使用あり）	N=1,539		N=1,541		
血栓性血管イベント※5	207(13.5%)	5.86[5.09,6.72]	236(15.3%)	6.79[5.95,7.72]	0.86[0.72,1.04]
心筋梗塞	66(4.3%)	1.81[1.40,2.31]	75(4.9%)	2.05[1.61,2.57]	0.88[0.64,1.23]
虚血性脳卒中	35(2.3%)	0.95[0.66,1.33]	41(2.7%)	1.11[0.80,1.50]	0.86[0.55,1.35]
心血管死	86(5.6%)	2.27[1.82,2.81]	58(3.8%)	1.52[1.15,1.96]	1.50[1.07,2.09]
急性下肢虚血	52(3.4%)	1.43[1.07,1.88]	83(5.4%)	2.30[1.83,2.86]	0.62[0.44,0.88]
血管系の原因による大切断	27(1.8%)	0.73[0.48,1.07]	28(1.8%)	0.75[0.50,1.09]	0.97[0.57,1.65]
血管内血行再建術（クロピドグレル使用なし）	N=614		N=599		
血栓性血管イベント※5	98(16.0%)	6.89[5.59,8.39]	99(16.5%)	7.03[5.72,8.56]	0.98[0.74,1.29]
心筋梗塞	28(4.6%)	1.91[1.27,2.76]	31(5.2%)	2.11[1.44,3.00]	0.91[0.54,1.51]
虚血性脳卒中	19(3.1%)	1.28[0.77,2.00]	13(2.2%)	0.88[0.47,1.50]	1.46[0.72,2.95]
心血管死	51(8.3%)	3.37[2.51,4.43]	33(5.5%)	2.18[1.50,3.06]	1.54[1.00,2.39]
急性下肢虚血	18(2.9%)	1.22[0.73,1.94]	30(5.0%)	2.07[1.40,2.96]	0.59[0.33,1.06]
血管系の原因による大切断	10(1.6%)	0.67[0.32,1.24]	19(3.2%)	1.29[0.78,2.02]	0.52[0.24,1.12]

各構成要素のイベント発生数の合計は、主要評価項目のイベント発生数とは一致しない場合がある。
※1：無作為割付けされたすべての被験者/無作為割付けから有効性の主解析のカットオフ日
※2：イグザレルト+アスピリン群
※3：アスピリン単剤群
※4：Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）
※5：心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死、急性下肢虚血又は血管系の原因による大切断の複合エンドポイント
N=被験者の総数、n(%)=最初のイベントが発生した被験者の数及び割合、%/年=イベントが発生した被験者の数を累積at-risk時間で割った比率
ICAC：独立中央判定委員会

承認時評価資料より改変

参考

国際共同第Ⅲ相試験：VOYAGER PAD試験における血行再建術のタイプ及びクロピドグレル使用の有無別のTIMI分類の大出血の発現状況（安全性解析対象集団）

評価項目	本剤群※1	プラセボ群※2	本剤群※1vsプラセボ群※2
構成要素	発現例数（発現割合%）	発現例数（発現割合%）	ハザード比※3[95%信頼区間]
外科的血行再建術	**1,072例**	**1,099例**	
大出血	11（1.0%）	13（1.2%）	0.88[0.39,1.95]
CABGと関連のない出血	11（1.0%）	13（1.2%）	0.88[0.39,1.95]
致死的出血	3（0.3%）	3（0.3%）	1.04[0.21,5.13]
頭蓋内出血	2（0.2%）	3（0.3%）	0.69[0.12,4.14]
臨床的に明らかな出血の徴候※4	7（0.7%）	8（0.7%）	0.91[0.33,2.50]
CABGと関連のある出血	0（0%）	0（0%）	—
血管内血行再建術（クロピドグレル使用あり）	**1,495例**	**1,481例**	
大出血	31（2.1%）	22（1.5%）	1.40[0.81,2.42]
CABGと関連のない出血	31（2.1%）	21（1.4%）	1.47[0.84,2.56]
致死的出血	2（0.1%）	2（0.1%）	0.99[0.14,7.05]
頭蓋内出血	3（0.2%）	9（0.6%）	0.33[0.09,1.22]
臨床的に明らかな出血の徴候※4	27（1.8%）	12（0.8%）	2.24[1.13,4.42]
CABGと関連のある出血	0（0%）	1※5（0.1%未満）	—
血管内血行再建術（クロピドグレル使用なし）	**685例**	**663例**	
大出血	20（2.9%）	9（1.4%）	2.31[1.05,5.06]
CABGと関連のない出血	20（2.9%）	9（1.4%）	2.31[1.05,5.06]
致死的出血	1（0.1%）	1（0.2%）	1.03[0.06,16.39]
頭蓋内出血	8（1.2%）	5（0.8%）	1.65[0.54,5.06]
臨床的に明らかな出血の徴候※4	12（1.8%）	4（0.6%）	3.12[1.01,9.67]
CABGと関連のある出血	0（0%）	0（0%）	—

—：算出せず
※1：イグザレルト+アスピリン群
※2：アスピリン単剤群
※3：Cox比例ハザードモデル（共変量：投与群）
※4：5g/dL以上のヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン値が得られていない場合は15%以上のヘマトクリット値の低下
※5：48時間以内に実施した5単位以上の全血又は赤血球の輸血
CABG：冠動脈バイパス移植術

承認時評価資料より改変

②全身性抗凝固療法

・血行再建術施行後にヘパリン製剤（未分画ヘパリン製剤及び低分子量ヘパリン製剤を含む）及びワルファリンなどによる全身性抗凝固療法が必要になるような活動性の病態の場合には、本剤の使用を避けてください。

・本剤とヘパリン製剤及びワルファリンとの切り替えについては、P24～25「（5）本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて」を参照してください。

（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 ・問診 ・体重、血圧、心拍数、呼吸数 ・身体所見	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。 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。 また、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。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施行してください。
血液学的検査 ・赤血球数 ・白血球数 ・ヘモグロビン ・血小板数	
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）	
便潜血検査	

（4）患者又はその家族への説明

●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。

●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。

＜患者向け小冊子＞



安全性の観点から、下記の点に注意するようご指導ください。

（1）出血や貧血の徴候の早期発見

①内出血や止まり難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ください。

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ください。

（2）合併症や併用剤など出血リスクを増大させる因子

①コントロールできない重症の高血圧症患者では出血リスクが高いため、高血圧症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ください。

②以下の場合には出血リスクが高くなるため、患者に注意喚起してください。

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、消化管潰瘍発症後の患者、頭蓋内出血発症後の患者、脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）発症後の患者、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する患者に対して、事前に相談するよう指導してください。

（3）その他重大な副作用（間質性肺疾患及び肝機能障害・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、息切れ、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してください。

②肝機能や腎機能の変動に注意する必要があります。他院もしくは他科受診時に臨床検査を受けた場合には自身の状態を把握し、異常が認められた場合には主治医に連絡するよう患者に伝えてください。

●飲み忘れがないように患者へ注意をお願いします。

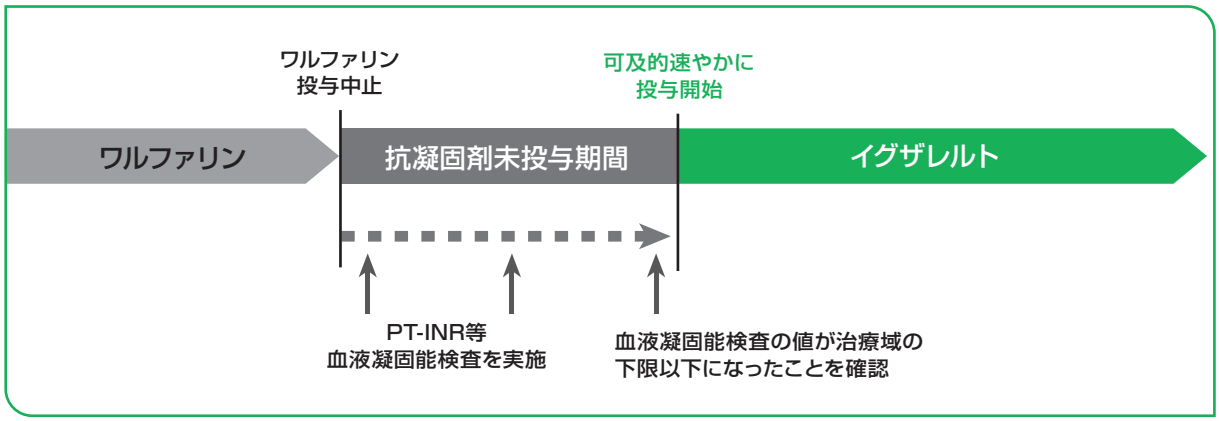
●飲み忘れ時の対応につきましては、P26～27「（6） 飲み忘れ時の対応」を参照してください。

（5）本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて

8. 重要な基本的注意（抜粋）　（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

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。

①ワルファリンから本剤への切り替え

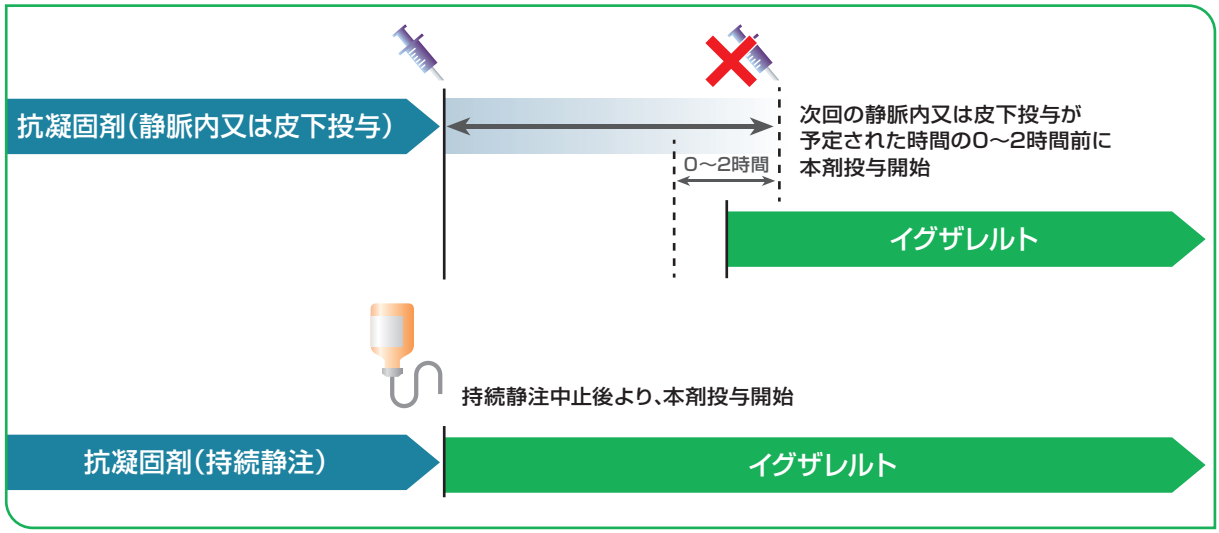


・ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。［16.7.9参照］

●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。

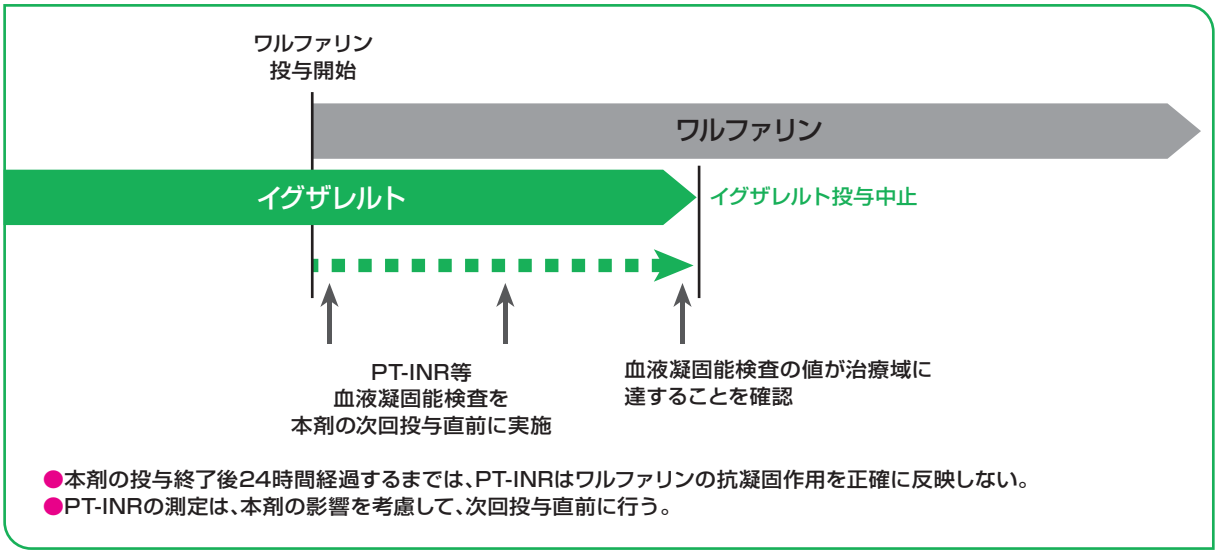
●ワルファリン中止に伴う血栓イベントリスクの上昇と、ワルファリンの効果が残っている状態での本剤追加による出血リスクの増大の両方に配慮し、頻回の血液凝固能検査を行うなど慎重に対応してください。

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、本剤の投与を開始すること。

③本剤からワルファリンへの切り替え

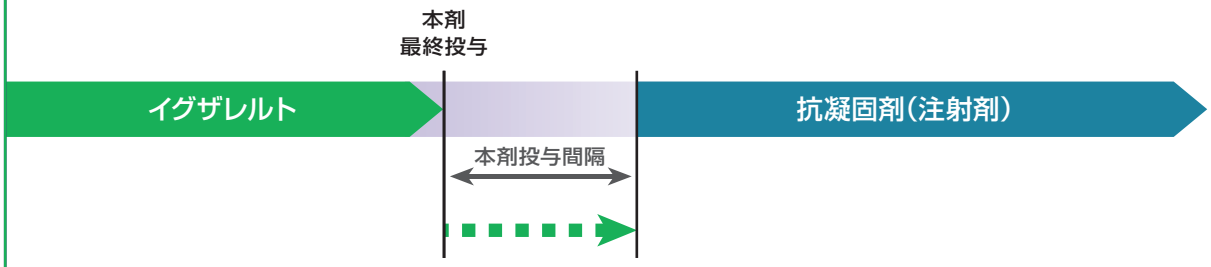


●本剤の投与終了後24時間経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。
●PT-INRの測定は、本剤の影響を考慮して、次回投与直前に行う。

・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。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が治療域に達するまでには、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が治療域に達し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

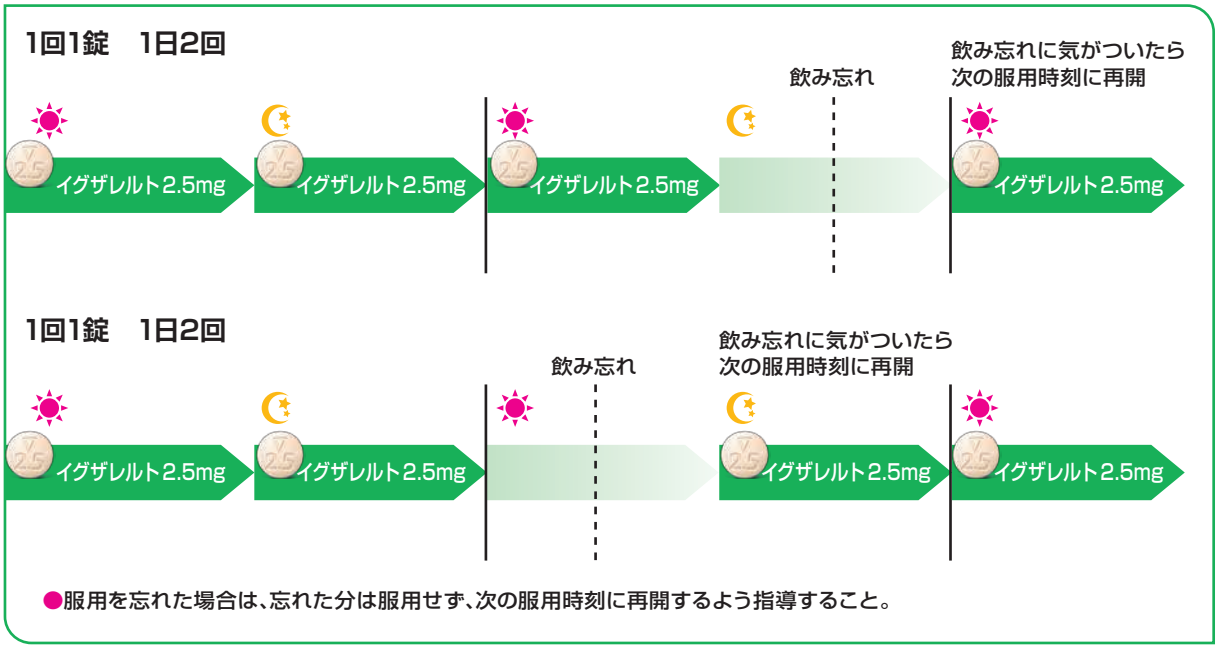


●本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

・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。

（6）飲み忘れ時の対応

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してください。



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・塞栓形成の抑制の適応にて本剤を飲み忘れた場合、次の服用時刻に再開します。

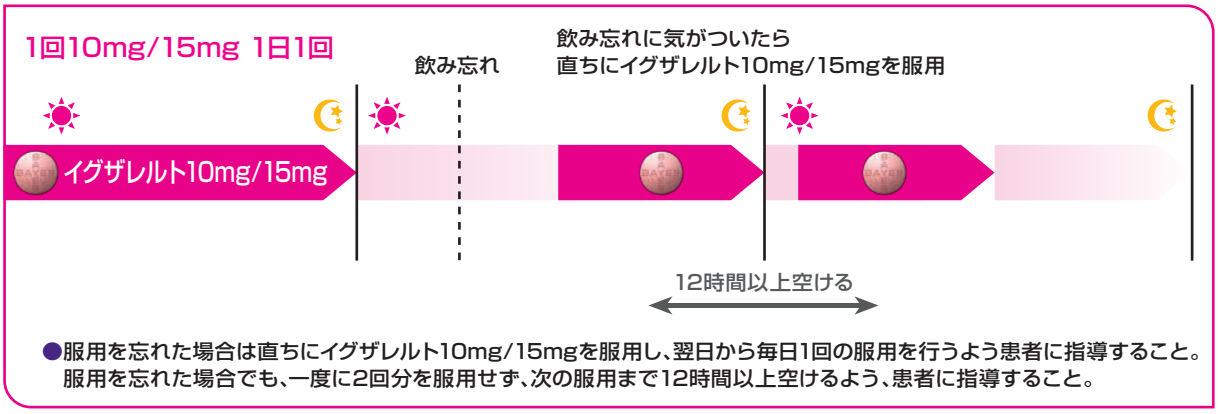
一方で、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制の適応にてイグザレルト10mg/15mgを飲み忘れた場合、飲み忘れに気がついたら直ちに服用します（次頁を参照してください）。

飲み忘れ時の対応が本剤とイグザレルト10mg/15mgは異なる点に注意してください。

参考

◆ 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場合

服用を忘れた場合は直ちにイグザレルト10mg/15mgを服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者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、患者に指導してください。

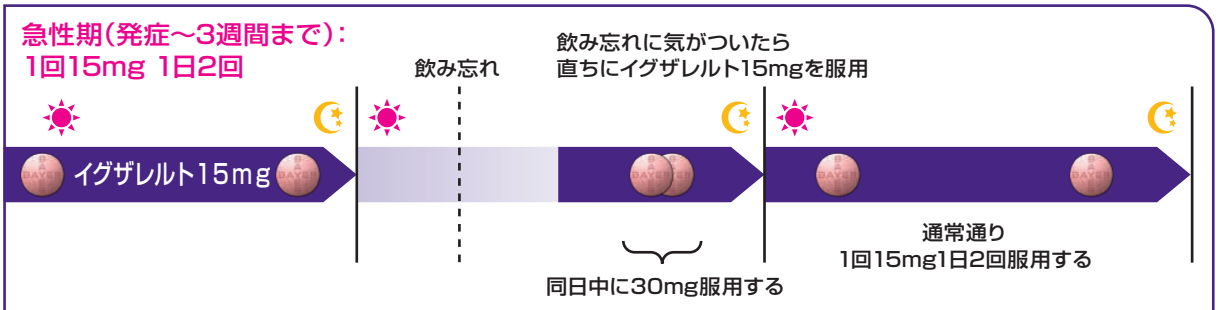


●服用を忘れた場合は直ちにイグザレルト10mg/15mgを服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。
服用を忘れた場合でも、一度に2回分を服用せず、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。

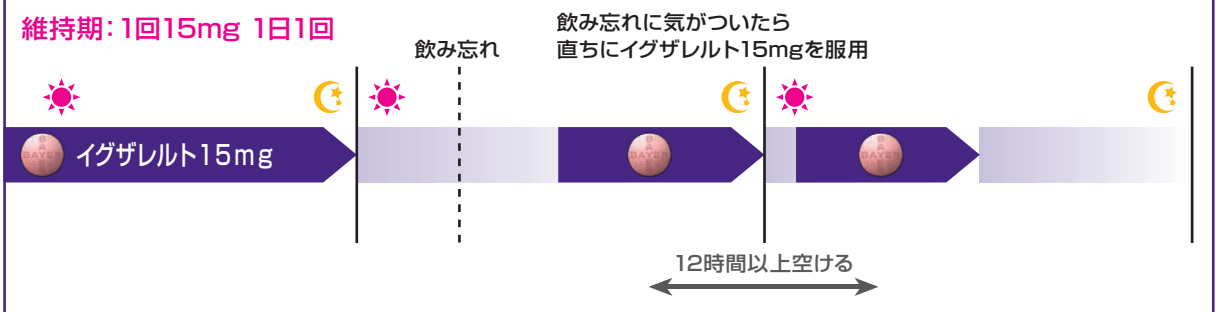
◆ 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制の場合

イグザレルト15mg1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は、直ちに服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう、患者に指導してください。この場合、一度に2回分を服用させても問題ありません。また、翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導してください。

なお、15mg1日1回投与時に服用を忘れた場合は直ちにイグザレルト15mgを服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者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、患者に指導してください。



●服用を忘れた場合は直ちにイグザレルト15mgを服用し、同日の1日用量が30mgとなるよう患者に指導すること。
この場合、一度に2回分を服用させても問題ない。
翌日からは毎日1回15mg1日2回の服用を行うよう患者に指導すること。



●服用を忘れた場合は直ちにイグザレルト15mgを服用し、翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること。
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、患者に指導すること。

6 出血徴候の確認及びその対策

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

1. 警告（抜粋）

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）

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]

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]

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]

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。

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、点状出血斑、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節の腫れ、鼻出血、歯肉出血、月経過多などで気づき、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。

出血部位	自覚的症状	他覚的症状	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	消化管出血：内視鏡 腹腔内出血：CT、エコーなど
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	網膜の内出血：眼底検査など
呼吸器系出血	血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると喀血が出現する。	血痰、画像の異常	肺出血：胸部XP、CT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

7 手術及び侵襲的処置を行う場合の対応

（イグザレルト錠2.5mg電子添文より抜粋）

1. 警告（抜粋）

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。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

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]

参考

以下のような手術、侵襲的手技が必要な場合、臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：VOYAGER PAD試験）で用いられた投与指針を参考にしてください。

ただし、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してください。

侵襲的手技が必要な場合の投与指針

- 侵襲的手技又は外科的介入が必要な場合、医師の臨床的判断に基づき、可能であれば介入の少なくとも12時間前に本剤の投与を中断する。
- その手技を延期できない場合は、出血リスクの増加と介入の緊急性との兼ね合いで判断する。
- 侵襲的手技又は外科的介入後は、臨床的に許容され、かつ適切な止血が確認されたら、可能な限り速やかに本剤の投与を再開する。

冠動脈バイパス移植術が必要な場合の投与指針

・本剤投与中に冠動脈バイパス移植術（CABG）を予定している場合は、出血のリスクを最小限にするため、手術の少なくとも12時間前に本剤の投与を中断することが望ましい。
・本剤及びアスピリンの中断は医師の判断による。手術後の投与再開時期も医師の判断によるが、一般には、胸腔チューブを抜去し、止血を確認したら、本剤又はアスピリンの投与を再開する。
・全身投与による抗凝固療法を必要とする場合は、本剤の投与を中断する。
・いずれの場合も、本剤投与の再開が臨床的に可能であると判断されたら、患者が退院する前に速やかにこれを再開することを目指す。

急性冠症候群を発現した場合及びステントを用いた経皮的冠動脈インターベンションを必要とする場合の投与指針

・急性冠症候群（ACS）イベントのため、又はステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）のため抗凝固療法又は2剤抗血小板療法（DAPT）を要する場合は、本剤の投与を一時的に中断する。
・周術期にアスピリン及びクロピドグレル（又はプラスグレルやチカグレロルなどの他の$P2Y_{12}$拮抗薬）を含む標準的な抗血小板療法を通常の方法で行うことは可能である。
・アスピリンの投与も継続してよい。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・塞栓形成の抑制で投与する本剤の用量は、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で投与する用量の15又は20mg*より著しく低く、また、本剤の半減期は5～13時間と短いため、標準的な抗凝固療法は直前の本剤の投与時期を考慮せずに開始することができる。
・術後における本剤の投与再開及びその時期は、実際に治療を行う医師の判断による。
医学的に妥当と判断される場合、本剤を、クロピドグレルを含むDAPTと併用投与してもよいし、DAPTを必要としなくなるまで本剤を中断してもよい。

＊20mgは海外における用量

Memo

イグザレルト®

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

イグザレルト錠
電子添文
(01)14987341109681

イグザレルト錠2.5mg
電子添文
(01)14987341114012

イグザレルトOD錠
電子添文
(01)14987341113350

イグザレルト細粒分包
電子添文
(01)14987341110717

イグザレルトドライシロップ小児用
電子添文
(01)14987341113787

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

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://pharma.bayer.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）

MA-M_RIV-JP-0327-03-12