



No. 2023-09

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<sup>注)</sup>

**イグザレルト**<sup>®</sup> 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
2.禁忌 10.1 併用禁忌	ニルマトレルビル・リトナビル(パキロビッド)、エンシトレルビル(ゾコーバ)を追記し、ネルフィナビルを削除しました。また、機序・危険因子の記載を見直しました。
8.重要な基本的注意	添付文書を電子添文に記載整備しました。
10.2 併用注意	リファンピシンとの相互作用の機序・危険因子の記載を見直しました。
11.1 重大な副作用	「急性腎障害」の記載を追記しました。






改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 322(2023年12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](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		

## II. 改訂内容

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. 5（ドライシロップは 2. 4） 省略</p> <p>2. 6（ドライシロップは 2. 5） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル）、<u>ニルマトレルビル・リトナビル</u>を投与中の患者 [10. 1、16. 7. 1 参照]</p> <p>2. 7～2. 8（ドライシロップは 2. 6～2. 7） 省略</p> <p>2. 9（ドライシロップは 2. 8） エンシトレルビルを投与中の患者 [10. 1 参照]</p> <p>2. 10（ドライシロップは 2. 9） 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。] 以下省略</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2. 1～2. 5（ドライシロップは 2. 4） 省略</p> <p>2. 6（ドライシロップは 2. 5） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、<del>ネルフィナビル</del>）を投与中の患者 [10. 1、16. 7. 1 参照]</p> <p>2. 7～2. 8（ドライシロップは 2. 6～2. 7） 省略</p> <p>2. 9（ドライシロップは 2. 8） 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。] 以下省略</p>																								
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8. 1～8. 8（ドライシロップは 8. 10） 省略</p> <p>8. 9（ドライシロップは 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。 以下省略</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8. 1～8. 8（ドライシロップは 8. 10） 省略</p> <p>8. 9（ドライシロップは 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）の添付文書を必ず参照し、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。 以下省略</p>																								
<p>10. 相互作用</p> <p>10. 1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <u>ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド）</u> [2. 6、16. 7. 1 参照]</td> <td>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、出血の危険性が增大するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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]</td> <td>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、出血の危険性が增大するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <u>ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド）</u> [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、出血の危険性が增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。	省略			以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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、出血の危険性が增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。	<p>10. 相互作用</p> <p>10. 1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <del>ネルフィナビル（ピラセプト）</del> [2. 6、16. 7. 1 参照]</td> <td>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、出血の危険性が增大するおそれがある。</td> <td>CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害により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> <tr> <td>以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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]</td> <td>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、出血の危険性が增大するおそれがある。</td> <td>CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害により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	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <del>ネルフィナビル（ピラセプト）</del> [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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。	省略			以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害により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																							
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <u>ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド）</u> [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、出血の危険性が增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。																							
省略																									
以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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、出血の危険性が增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。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） ロピナビル・リトナビル（カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） <del>ネルフィナビル（ピラセプト）</del> [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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。																							
省略																									
以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール（イトリゾール） 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、出血の危険性が增大するおそれがある。	CYP3A4 及び P-糖タンパクの強力な阻害によりクリアランスが減少する。																							

改訂後		改訂前																									
<p>エンシトレルビル（ゾコーバ） [2.9（ドライシロップは2.8）参照]</p>		<p>← 追記</p>																									
<p>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。</p>		<p>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。</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">省略</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン [16.7.4 参照]</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">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			リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减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。	省略			<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">省略</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン [16.7.4 参照]</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。</td> <td>リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">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			リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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。	省略		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
省略																											
リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减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。																									
省略																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
省略																											
リファンピシン [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、抗凝固作用が减弱したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4 及び P-糖タンパク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。																									
省略																											
<p>11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.4 省略 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<sup>5)</sup>、 6)（ドライシロップは1)、2)）。</p>		<p>11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.4 省略 ← 追記</p>																									
<p>23. 主要文献 （錠・OD錠・同細粒分包 10mg 15mg の場合） 1)～3) 省略 4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4） 5) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793 6) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173 7) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 8)～18) 省略  （ドライシロップの場合） 1) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793 2) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173 3) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 4)～8) 省略  （2.5mg 錠の場合） 1)～3) 省略 4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（10mg/15mg 錠 2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4） 5) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793 6) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173 7) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 8)～12) 省略</p>		<p>23. 主要文献 （錠・OD錠・同細粒分包 10mg 15mg の場合） 1)～3) 省略 4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4） ← 追記  5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 6)～16) 省略  （ドライシロップの場合） ← 追記  1) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 2)～6) 省略  （2.5mg 錠の場合） 1)～3) 省略 4) 社内資料：ラットにおける乳汁中分泌（10mg/15mg 錠 2012年1月18日承認、CTD2.6.4.6.4） ← 追記  5) Pengo V, et al.: Blood. 2018; 132: 1365-1371 6)～10) 省略</p>																									

\_\_\_\_\_ : 下線部改訂箇所

==== : 二重線削除箇所

### Ⅲ. 改訂理由

- 「2.禁忌」、「10.1 併用禁忌」の項: 自主改訂

国内で新たに承認・販売開始された SARS-CoV-2 感染症治療薬であるエンシトレルビル(販売名:ゾコーバ錠)は強い CYP3A4 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有しており、ゾコーバ錠の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に本剤が記載されたため、整合性を図りました。

薬物相互作用試験結果に基づき、リトナビルとの併用は、「禁忌」及び「併用禁忌」に設定しています。国内で新たに承認・販売開始されたニルマトレビル・リトナビル(販売名:パキロビッドパック)についても「禁忌」及び「併用禁忌」に追記致しました。

「機序・危険因子」の P-糖タンパクの阻害作用の強度については、本剤の海外の添付文書を参考に記載していましたが、国内の薬物相互作用ガイドライン(「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について: 薬生薬審発 0723 第 4 号 平成 30 年 7 月 23 日)や、ICH M12 ガイドライン(ステップ 3)においては、P-糖タンパク阻害作用の強度分類は定義されていないため、記載を削除致しました。

ネルフィナビル(販売名:ビラセプト錠)は本邦での販売が中止されたため削除致しました。

- 「8.重要な基本的注意」の項: 自主改訂

「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(薬生発 0611 第 1 号 令和 3 年 6 月 11 日)に基づき、「添付文書」を「電子添文」に記載整備致しました。

- 「10.2 併用注意」の項: 自主改訂

「機序・危険因子」として、リファンピシンが「P-糖タンパクを強力に誘導する」と記載していましたが、P-糖タンパク阻害作用の強度と同様に、誘導作用の強度についても明確な定義はないため、記載を削除致しました。

- 「11.1 重大な副作用」の項: 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂

経口抗凝固薬投与後に起こる急性腎障害のひとつとして、抗凝固薬関連腎症(Anticoagulant-related nephropathy、ARN)が知られており、海外においてはARNを添付文書に追記する措置が行われました。国内でも、急性腎障害又はARNとの因果関係が否定できない症例が集積したことから、注意喚起することとなりました。なお、ARN は国内外のガイドライン等でその判断基準などは確立していないため、「11.1 重大な副作用」の項に「急性腎障害」を記載し、説明文にARNの特徴的な所見を追記致しました。

1) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793

2) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173