

座談会

アピキサバンの実臨床への 応用を3つの視点で考える

心房細動(AF)患者では心原性脳塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固療法の役割は大きい。しかし、特に高齢者では出血のリスクも考慮する必要があることから、実臨床において十分な抗凝固療法が実施されていない実態がある。近年、新規経口抗凝固薬が相次いで登場し、特にFXa阻害薬アピキサバン(エリキュース®)の有用性に期待が持たれている。本座談会では心原性脳塞栓症の抗凝固療法にフォーカスし、アピキサバンのエビデンスを中心にご討議していただいた。

■司会



萩原 誠久 氏
東京女子医科大学
循環器内科 主任教授

■出席者(発言順)



赤尾 昌治 氏
国立病院機構京都医療センター
循環器内科 医長・診療科長



星野 晴彦 氏
東京都済生会中央病院
神経内科・脳卒中センター 部長



廣井 透雄 氏
国立国際医療研究センター病院
循環器内科 科長



高月 誠司 氏
慶應義塾大学
循環器内科 専任講師

国内における抗凝固療法の現状と課題

萩原 本日は、心原性脳塞栓症の2次予防例や抗血小板薬併用例、CHADS₂低スコア例に対する抗凝固療法などについて議論させていただきます。初めに、実臨床における抗凝固療法の現状について赤尾先生からご解説いただきます。

赤尾 私たちは京都市伏見区を中心に伏見心房細動登録研究を2011年3月から開始しました。地域の診療所に通院する患者も多数登録され、これまでに3,741例が登録されています。伏見区の人口は28万人なのでAF有病率は1.3%となり、従来いわれてきた日本におけるAF有病率0.6%を大きく上回ります。平均年齢74.0歳は、専門施設で主に行ったJ-RHYTH Registryにおける患者の平均年齢69歳に比べて高く、実臨床におけるAF患者は従来考えられていたよりも高齢であると推測されます。合併症率も高く、心不全が27.0%、高血圧症が61.1%、糖尿病が22.6%、冠動脈疾患が14.7%、慢性腎臓病(CKD)が34.4%となっています。AFは心原性脳塞栓症の重大なリスク因子ですが、既に脳卒中や一過性脳虚血発作(TIA)あるいは全身性塞栓症の既往がある2次予防の患者が21.0%、脳卒中既往に限っても18.7%含まれていることは重要な知見です。また、腎機能低下例や高齢で低体重の患者が多いことなど、抗凝固療法を実施する上で難しい臨床像を持つ患者が多いことも明らかになりました¹⁾。

萩原 これらの患者に対する抗凝固療法は十分に行

われているのでしょうか。

赤尾 登録開始が新規経口抗凝固薬の登場時期だったので、抗凝固療法の大半はワルファリンですが、ワルファリン投与率が47%、新規経口抗凝固薬の投与率が4%と合わせても約半数という状況です。アスピリンのみが投与されていた患者が14%で、残る35%は無治療です。抗凝固療法を受けている患者でのコントロール状況を見ると、70歳以上でプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が1.6~2.6であったのは65.2%、70歳未満で2.0~3.0であったのは26.2%であり、全体で至適コントロールが達成されていた患者は約半数でした。

萩原 日本の実臨床の現実がよく分かりますね。特に高齢者を中心として抗凝固療法が十分に行われておらず、PT-INRも低めにコントロールされていますが、そこには再発リスクの高い2次予防の患者も含まれており、憂慮すべき状況であると思います。

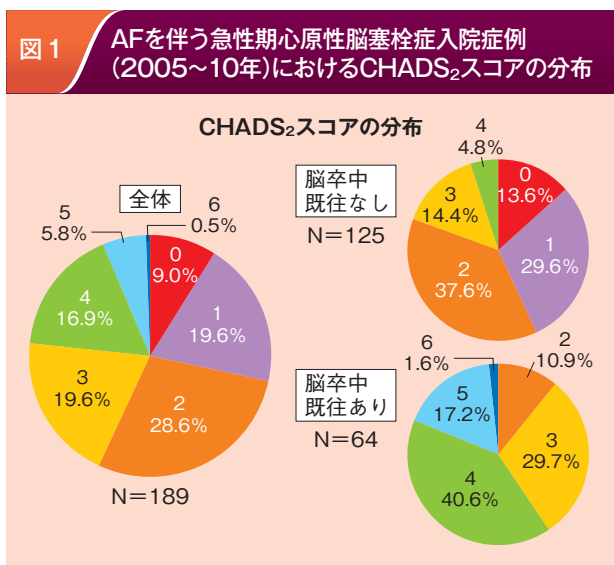
2次予防の現状とアピキサバンの有用性

萩原 次に、2次予防における抗凝固療法の現状について星野先生からご解説いただきます。

星野 非弁膜症性AFによる心原性脳塞栓症で入院してきた患者で発作性AFの44%、慢性AFの14%ではじめて心房細動が指摘されています。これらは抗凝固療法が行われていなかった患者ということになります。またAFが発見され抗凝固療法が実施されていた患者であっても、PT-INRのコントロールが不十分な例が多く、非弁膜症性AFを伴う心原性脳塞栓症もしくはTIAの57例を調査した結果では、発症前に抗凝固薬が投与されていた例が21.0%(抗血小板薬併用3.5%を含む)ですが、PT-INRが目標値に達していたのはその3分の1程度の患者にすぎませんでした。

萩原 AFの25%程度は無症候性といわれますので、脳梗塞などの発症前に発見するのは難しいかと思います。CHADS₂スコアに基づく脳卒中リスク評価は有用だと思いますが、この点はいかがでしょうか。

星野 以前、慶應義塾大学病院神経内科においてAFを伴う急性期の心原性脳塞栓症入院症例189例におけるCHADS₂スコアを検討しましたが、0点での発症が9.0%、1点は19.6%であり、脳卒中の既往のない症例ではこれらの割合はさらに大きくなります。また、2次予防の患者でも2点からの発症が10.9%、3点まで含めると全体の約40%を占めました(図1)。0~1



(星野晴彦氏提供)

点の低リスク患者でも心原性脳塞栓症の発症例が意外に多く、注意が必要です。

萩原 2次予防患者では再発リスクの高さのみならず、高齢者が多く合併症のリスクもあり、新規経口抗凝固薬の有用性が期待されます。続いて、アピキサバンの2次予防におけるエビデンスをご紹介ください。

星野 アピキサバンの国際共同第Ⅲ相臨床試験であるアリストテレス試験は、非弁膜症性AF患者を対象としてワルファリン群とアピキサバン群における有効

性と安全性を検討したランダム化二重盲検比較試験です。1次エンドポイントの結果を見ると、脳卒中および全身性塞栓症の発症率はアピキサバン群で21%の相対リスクの減少が認められ、ワルファリン群に対する非劣性が認められるとともに、優越性(1.60%/年 vs 1.27%/年, P=0.01, Cox比例ハザードモデル)が示されました。また、安全性について見ると、大出血の発現率はアピキサバン群で31%の相対リスク減少を示し、ワルファリン群に対する優越性(3.09%/年 vs 2.13%/年, P<0.001, 同)が認められました²⁾。

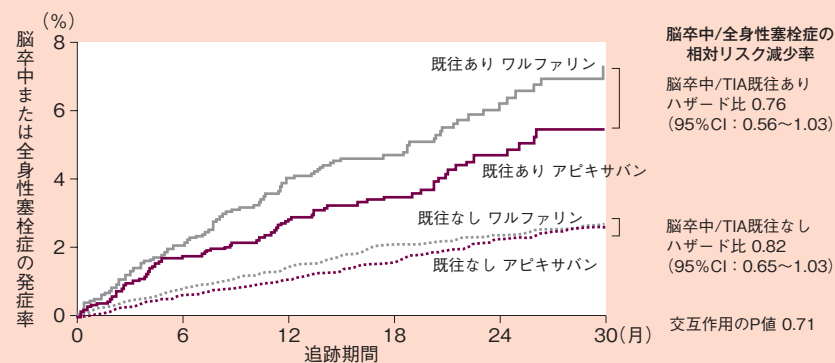
同試験の対象者のうち脳卒中もしくはTIAの既往がある2次予防の患者について見ると、ワルファリン群における脳卒中および全身性塞栓症の発症率は3.24%/年であったのに対し、アピキサバン群では2.46%/年と、アピキサバン群で有意に低値でした(図2)。さらに、脳卒中、出血性脳卒中、重篤な出血、頭蓋内出血でいずれも同様の傾向が認められ、全死亡についてもリスク低下傾向が認められています。特に出血性脳卒中や頭蓋内出血の発症リスクが低いことが注目されます。

萩原 2次予防の有効性や安全性は確認されていますね。では、アリストテレス試験全体の高齢者や腎機能低下例のサブグループ解析はいかがでしょうか。

星野 年齢別サブグループ解析では65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上で比較しています。脳卒中および全身性塞栓症発症率と大出血発現率を見ると、いずれの群でも加齢とともに増加しますが、その程度はワルファリン群に比べてアピキサバン群で低い傾向でした。

腎機能別サブグループ解析では腎機能が中等度以上に低下したグループにおいてもアピキサバン群の脳卒中および全身性塞栓症の発症率は低く、大出血の

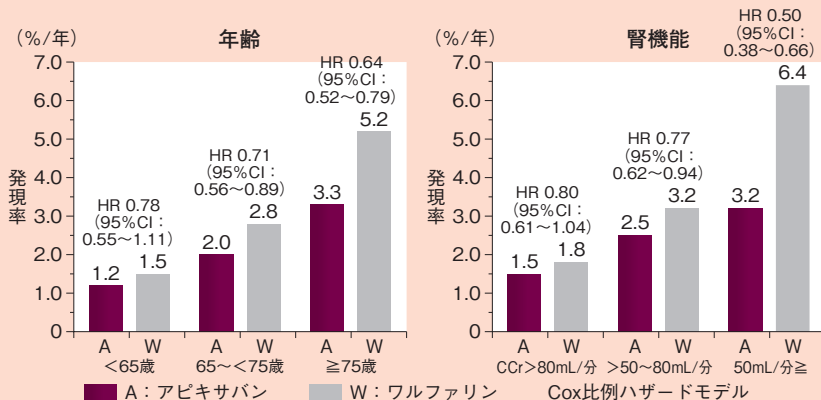
図2 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (脳卒中/TIA既往の有無別の脳卒中/全身性塞栓症の発症率)



対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者18,201例。このうち、ベースライン時に脳卒中もしくは一過性脳虚血発作(TIA)の既往があった患者が3,436例、既往のなかった患者が14,765例
 方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した。脳卒中もしくはTIAの既往の有無別および割り付け治療群別に、追跡期間(中央値1.8年)における脳卒中もしくは全身性塞栓症の発症率をKaplan-Meier法を用いて解析した
 安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(Easton JD, et al. *Lancet Neurol* 2013; 11: 503-511)

図3 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (大出血：年齢・腎機能別)



対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者18,201例(日本人336例を含む)
 方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標PT-INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した
 安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(Halvorsen S, et al. *Eur Heart J* 2014[Epub ahead of print] / Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-2830より作図)

発現リスクも低いことが示されています(図3)。また、体重別サブグループ解析でも、60kg以下のグループにおいてアピキサバン群で同様の結果でした。

高齢者、低体重例、腎機能低下例において安全かつ有効であることが示され、アピキサバンは1次予防から2次予防の患者、つまりは心房細動患者全体において良い選択肢になると考えられます。

抗血小板薬併用時のアピキサバンの役割

萩原 冠動脈インターベンション治療後や合併症を有する例ではアスピリンなどの抗血小板薬の併用が必要となることがあります。このような場合のアピキサバンの役割についてご解説ください。

廣井 アリストテレス試験の成績から見ると、ベースライン時においてアスピリンが投与されていた患者は両群ともに30%前後であり、これらアスピリン併用例ではワルファリン群における大出血は3.7%/年であったのに対し、アピキサバン群では2.7%/年と有意に低値でした(P<0.05, 同)。一方、アスピリン非併用例でも同様であり、ワルファリン群では2.8%/年に対し、アピキサバン群では1.9%/年とアピキサバンで有意に

低値でした(P<0.05, 同)²⁾。

同試験では抗凝固療法が開始された直後よりアスピリン併用率が減少しており、試験期間を通じて見ると併用率は20%前後で推移していました。試験期間中のアスピリン併用に基づいた解析が最近報告されましたので、この結果もご紹介します。アスピリン併用例は非併用例に比べて冠動脈疾患や心筋梗塞、PCI施行などの既往が多い患者群でした。解析の結果、1次エンドポイントである脳卒中および全身性塞栓症の発症率は、アスピリン併用例ではアピキサバン群に優越性が認められました(図4)。大出血や出血性脳卒中、全ての出血などは、アスピリン併用例のみならず非併用例を含めてアピキサバン群で同様の結果が得られています。臨床ではアスピリンなどの抗血小板薬の併用が必要な症例がありますが、そのような場合にもアピキサバンは有用であると思います。

CHADS₂低スコア患者に対する抗凝固療法の選択

萩原 先ほど、CHADS₂ 0~1点からの心原性脳塞栓症の発症例が意外に多いと星野先生からご指摘いただきました。低リスク患者に対する抗凝固療法の選択はどう考えるべきでしょうか。

高月 欧州心臓病学会(ESC) 2012ガイドラインでは、CHA₂DS₂-VAScスコアに基づいた治療選択が示されており、0点は無治療ですが、1点以上では新規経口抗凝固薬が推奨されています。ワルファリンは考慮可という第二選択の位置付けです。

萩原 CHADS₂スコアにはなじみのある先生方も多いですが、CHA₂DS₂-VASc 0~1点における脳卒中発症リスクはどの程度であると推定されますか。

高月 CHA₂DS₂-VAScは従来のCHADS₂に比べて低リスクの患者をより細かくリスク評価できることが特徴ですが、ワルファリンおよびヘパリン投与例を除く非弁膜症性AF患者約7万3,000例を追跡したデンマークのコホート研究では、脳卒中あるいは全身性塞栓症の年間発症リスクはCHA₂DS₂-VASc 0点で0.8%、1点で2.0%、2点で3.7%と報告されています³⁾。これらの結果から、ESC2012ガイドラインでは2.0%程度のリスクがあれば治療介入すべきと判断されたの

図4 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析(アスピリン併用有無別)

	HR(95%CI)		P値(交互作用)
脳卒中/全身性塞栓症	0.58(0.39~0.85) 0.84(0.66~1.07)		0.10
虚血性脳卒中	0.69(0.43~1.11) 1.00(0.75~1.33)		0.19
心筋梗塞	1.20(0.71~2.00) 0.78(0.53~1.14)		0.19
死亡	1.05(0.75~1.47) 0.83(0.68~1.00)		0.23
大出血	0.77(0.60~0.99) 0.65(0.55~0.78)		0.29
出血性脳卒中	0.40(0.19~0.83) 0.53(0.33~0.86)		0.52
ISTH大出血または大出血でない臨床的に意義のある出血	0.76(0.63~0.92) 0.65(0.57~0.73)		0.15
全ての出血	0.70(0.63~0.77) 0.71(0.67~0.76)		0.70

■ アスピリン併用あり
● アスピリン併用なし
0.1 1.0 10.0
アピキサバンがよい ワルファリンがよい

対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者18,201例。このうち、試験期間中にアスピリンが併用された患者が4,434例、併用されなかった患者が13,699例

方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した。アスピリン併用の有無および割り付け治療群別に、追跡期間(中央値1.8年)における脳卒中もしくは全身性塞栓症の発症率、大出血の発症率をCox比例ハザードモデル解析により解析した

安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(Alexander JH, et al. *Eur Heart J* 2014; 35: 224-232)

だと思えます。その際、ワルファリンに比べて出血が少なく、脳卒中を抑制できる新規経口抗凝固薬が有用であると評価されたのではないのでしょうか。

萩原 低リスク患者に対するアピキサバンの有用性はいかがでしょうか。

高月 アリストテレス試験におけるCHADS₂スコア別のサブグループ解析では、脳卒中および全身性塞栓症の発症率は、1点の患者でワルファリン群が0.87%/年に対して、アピキサバン群では0.74%/年、2点の患者ではワルファリン群が1.37%/年に対して、アピキサバン群では1.24%/年と低い傾向を示しています⁴⁾。さらに注目されるのは、1点の患者ではワルファリン群における大出血発現率が2.34%/年であったのに対して、アピキサバン群では1.38%/年と低く有意差が認められています(図5)。CHADS₂スコアなどから見て脳卒中リスクが比較的低い患者に抗凝固療法を実施するか否かは、安全性に対する懸念もあり迷うところですが、アピキサバンはそうした低リスク患者に対しても有用であると考えられます。

実臨床における アピキサバンの位置付けと期待

萩原 最後に、これまでの議論を踏まえて実臨床におけるアピキサバンの位置付けについてご意見を伺います。

赤尾 私自身は、腎機能低下例や高齢者などの高リスクの患者にアピキサバンを選択することが多いです。

廣井 コンプライアンスの問題を考慮して、1日2回の服用が可能な患者でしたら、消化器症状などの副作用が少ない面も含めて安全性の高いアピキサバンを選択します。また、ワルファリン投与例で手術が必要となった場合にも、アピキサバンなどの新規経口抗凝固薬に切り替えてから外科の先生にお渡しするようにしています。術後に迅速に抗凝固状態に復帰できることがメリットです。

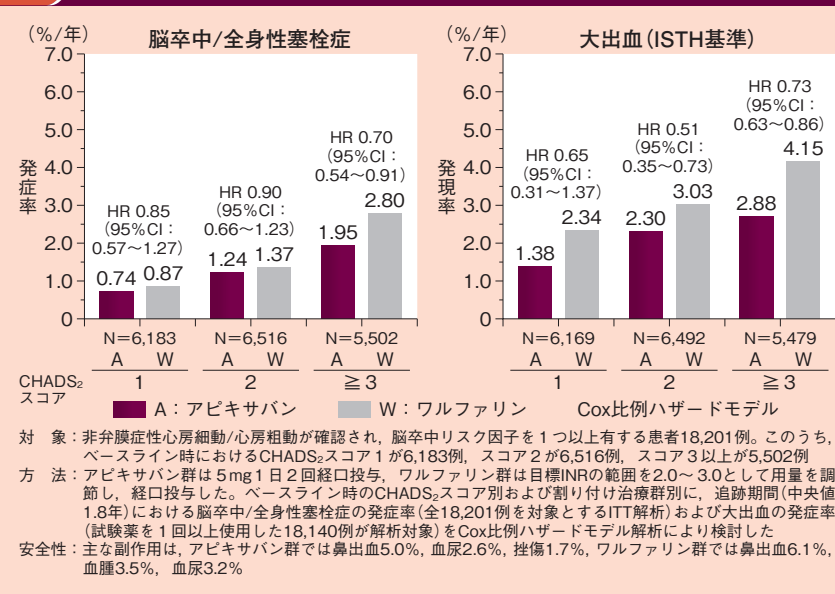
高月 インターベンション医としては、比較的若い患者に対してはアブレーション治療が根治的治療として重要であると考えますが、高齢で高リスクである患者ではやはり新規経口抗凝固薬の役割が大きいと思います。その中でアピキサバンは大出血などのリスクが少ないため良い選択肢です。

星野 心原性脳塞栓症を多く治療する立場から述べると、1次予防の段階からしっかりと治療することが重要です。2次予防もさることながら1次予防では安全性を担保することがとても重要です。その中で、効果と安全性のバランスが取れたアピキサバンの役割は大きいと考えます。

萩原 本日は2次予防、抗血小板薬併用時、低リスク患者への抗凝固療法の3つの視点からアピキサバンの有用性について議論させていただきました。アピキサバンは有効性のみならず出血リスクが低いことがエビデンスとして示されており、実臨床の現状を鑑みると大変期待の大きい新規経口抗凝固薬であることが理解されたと思います。貴重なご討議をありがとうございました。

- 1) Akao M, et al. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266.
- 2) Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 3) Olesen JB, et al. *BMJ* 2011; 342: d124.
- 4) Lopes RD, et al. *Lancet* 2012; 380: 1749-1758.

図5 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (CHADS₂スコア別の脳卒中/全身性塞栓症, 大出血)



(Renato D, et al. *Lancet* 2012; 380: 1749-1758より作図)

本特別企画はブリストル・マイヤーズ株式会社/ファイザー株式会社の提供です

2014年3月1日 投薬期間制限解除

経口FXa阻害剤

処方せん医薬品[※] 薬価基準収載

エリキュース錠 2.5mg 5mg

Eliquis (アピキサiban錠)
Eliquis (apixaban) tablets

注) 注意—医師等の処方せんにより使用する

【警告】

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おらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、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。(「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者[出血を助長するおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が増大するおそれがある。]
- (4) 腎不全(クレアチニンクリアランス15mL/min未満)の患者[使用経験がない。]

効能又は効果

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

用法及び用量

通常、成人にはアピキサibanとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサibanとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。(「臨床成績」の項参照)

- ・80歳以上(「高齢者への投与」の項参照)
- ・体重60kg以下
- ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 出血のリスクが高い患者(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)[出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - (2) 重度の肝障害のある患者[使用経験がない。]
 - (3) 腎障害(クレアチニンクリアランス15～50mL/min)のある患者[出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (5) 低体重の患者(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。)]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 凝固能検査(プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等)は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値(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徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。
 - (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
 - (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。(「相互作用」の項参照)

その他の詳細につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂にご留意下さい。

2014年3月作成(第4版)

製造販売元 **ブリistol-マイヤーズ株式会社**

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
資料請求先: メディカル情報部 TEL: 0120-093-507

販売元 **ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先: 製品情報センター

- (4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが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すること。(「相互作用」、「その他の注意」の項参照)
- (5) ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが2.0未満となつてから本剤の投与を開始すること。
- (6) 本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。
- (7) 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤(ヘパリン等)の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。
- (8) 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。
- (9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあげることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあげること。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。
- (10) 待機的手術・侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、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。
- (11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4/5によって代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質となる。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等: アゾール系抗真菌剤(フルコナゾールを除く)、イトラコナゾール、ポリコナゾール等、HIVプロテアーゼ阻害剤、リトナビル等 薬剤名等: マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等、フルコナゾール、ナプロキセン、ジロチドアゼム 薬剤名等: リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウトチリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 薬剤名等: 血小板凝集抑制作用を有する薬剤、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ジピリダモール、チクロピジン硫酸塩、シロスタゾール、オザグレルナトリウム等 薬剤名等: 抗凝固剤、ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラート、メタンサルホン酸塩、アルガトロン(水和物等) 血栓溶解剤、ウロキナーゼ、t-PA等非ステロイド性消炎鎮痛剤、ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン等

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、挫傷151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、挫傷3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血陽性3例(2.1%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

出血: 頭蓋内出血(頻度不明[※])、消化管出血(0.7%)、眼内出血(0.3%)等の出血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。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。